Der Einfluß von Domperidon und Metoclopramid auf die Antrum-motilität

vorgelegt von
Thomas Engel
Straubing

1970

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.F.Holle

Der Einfluß von Domperidon und Metoclopramid auf die Antrummotilität

Eine elektromanometrische Studie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Thomas Engel
aus
Straubing
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.A.Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.F.Holle
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Prof.Dr.A.Doenicke danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Geräte, die er mir freundlicherweise zur Durchführung der Versuche zur Verfügung stellte.
Ganz besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr.H.Bauer und Herrn Dr.G.F.Schmidt für ihre Anregungen und Hilfe bei der Überwindung einiger Schwierigkeiten.

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung

1.1. Problem 1
1.2. Aufgabenstellung 1

2. Literaturüberblick

2.1. Domperidon 3
2.1.1. Chemie
2.1.2. Wirkung
2.1.3. Verträglichkeit

2.2. Metoclopramid 5
2.2.1. Chemie
2.2.2. Wirkung
2.2.3. Verträglichkeit

2.3. Magenmotilität 9
2.3.1. Deskriptive Einteilung der Motilitätsphänomene
2.3.2. Funktionelle Bedeutung der Motilität
2.3.3. Meßmethoden

3. Methode

3.1. Versuchspersonen 18

3.2. Versuchsanordnung 18

3.3. Versuchsauswertung 23
3.3.1. Kurvenanalyse
3.3.2. Statistische Berechnungen

4. Beobachtungen

4.1. Antrale Motilität bei magengesunden Freiwilligen . 26
4.1.1. Nullphase
4.1.2. Placebo-Phase

4.1.3. Domperidon-Phase
4.1.4. Metoclopramid-Phase

4.2. Antrale Motilität bei Patienten mit U.duodeni ... 37
4.2.1. Nullphase
4.2.2. Placebo-Phase
4.2.3. Domperidon-Phase
4.2.4. Metoclopramid-Phase

4.3. Antrale Motilität nach "Selektiv proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik" 46
4.3.1. Nullphase
4.3.2. Placebo-Phase
4.3.3. Domperidon-Phase
4.3.4. Metoclopramid-Phase

4.4. Verträglichkeit und Nebenwirkungen 54
4.4.1. Domperidon
4.4.2. Metoclopramid

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1. Antrale Motilität bei unbeeinflußtem Magen 56

5.2. Placebo-Wirkung 61

5.3. Metoclopramid-Wirkung 61

5.4. Domperidon-Wirkung 63

5.5. Nebenwirkungen 64

5.6. Wertung 64

6. Zusammenfassung

6.1. Aufgabe und Versuchsanordnung 66

6.2. Ergebnisse 66

6.3. Wertung 66

7. Literaturverzeichnis 67

1. EINLEITUNG

1.1. Problem

Die Behandlung von Nausea, Erbrechen und Übelkeit ist in der Anaesthesie, aber auch in anderen Fachrichtungen der Medizin noch nicht befriedigend gelöst.
So besteht zum Beispiel bei Narkosen die Möglichkeit des postoperativen Erbrechens.
Dabei übt die Erregung der chemorezeptiven, emetischen Triggerzone am Boden des IV. Ventrikels (Area postrema der Medulla oblongata) durch zirkulierende chemische Agentien einen bahnenden Einfluß auf die Aktivität des Brechzentrums in der Formatio reticularis aus. Da auch Impulse aus dem Magen-Darmtrakt und dessen Anhangsgebilden das Brechzentrum erregen, kann es auch bei den Erkrankungen des Magens und des Zwölffingerdarmes durch die gestörte gastrointestinale Funktion zu Übelkeit und Erbrechen kommen. Als spezielles Problem fällt darunter auf Grund möglicher Atonie und Dilatation des Magens auch die frühe postoperative Phase nach allen Formen nicht resezierender Vagotomie-Verfahren in der Ulcuschirurgie.

Ein geeignetes Pharmakon sollte also die Aktivität der emetischen Triggerzone dämpfen können und gleichzeitig einen normalisierenden Einfluß auf Funktionsstörungen besonders des oberen Verdauungstraktes haben.
Domperidon, ein neues Antiemetikum, war in einigen Vorstudien in der Lage, diese Bedingungen zu erfüllen.

1.2. Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß von Domperidon auf die antrale Motilität untersucht werden.

Zu diesem Zweck führten wir mit Hilfe eines Miniaturballons Messungen der intraluminalen Druckschwankungen im Antrum durch, die sehr gut mit den peristaltischen Wellen korrelieren und ohne größere

Belastung zu messen sind. Als Vergleichsgröße diente die hinreichend bekannte Wirkung des Metoclopramid.
Folgende Hypothesen sollten überprüft werden:

a) Kann Domperidon ebenso wie Metoclopramid die antrale Motilität bei gesunden Versuchspersonen und bei Patienten mit Ulcera duodeni steigern;

b) ist Domperidon wie Metoclopramid geeignet, einen günstigen Einfluß auf die antrale Motilität in der postoperativen Phase nach "Selektiv proximaler Vagotomie und Pyloroplastik" auszuüben?

2. Literaturüberblick

2.1. Domperidon

2.1.1. Chemie

Domperidon ist ein Butyrophenon-Abkömmling. Die Substanz wurde in den Forschungslaboratorien der Janssen-Pharmaceutica entwickelt. Sie hat folgende chemische Konstitution:
5-chloro-1-1-3-(1,3 dihydro-2-oxo-2-H-benzimidazol-1-yl) propyl-piperidinyl-1,3-dihydro-2-H-benzimidazol-2-on (Abb.1).

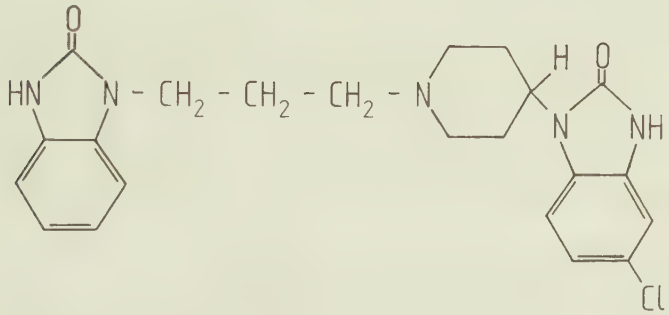


Abb.1: Domperidon

2.1.2. Wirkung

2.1.2.1. Antiemetischer Effekt

Bei Hunden konnte Domperidon pharmakologisch induziertem Erbrechen (Apomorphin) vorbeugen (77). Da Apomorphin zu

einer Erregung der chemorezeptiven, emetischen Triggerzone am Boden des IV. Ventrikels (Area postrema der Medulla oblongata) führt, dürfte es sich bei dem antiemetischen Wirkungsmechanismus des Domperidon um eine Dämpfung der Aktivität eben dieser Triggerzone handeln.
DOENICKE und HAERTEL (24) fanden, daß nach Domperidon (8mg) postoperativ Übelkeit und Erbrechen nicht auftraten.
Auch SPIESS erzielte durch präoperative, intravenöse Gabe von Domperidon bei 100 Patientinnen, die sich einer Abrasio unterziehen mußten, eine deutliche Senkung der postoperativen Erbrechensrate (92).

2.1.2.2. Gastrointestinale Wirkung

Bei gesunden Freiwilligen wurde mittels einer Sammeltechnik, bei der Phenolrot als Kennsubstanz diente, die Magenentleerung untersucht. Domperidon führte zu einer signifikant schnelleren Flüssigkeitsentleerung (7) und konnte den hemmenden Effekt von Apomorphin aufheben (8).
Tierexperimentelle Befunde lassen als Wirkungsmechanismus eine Blockierung der peripheren Dopaminrezeptoren annehmen (23).

2.1.3. Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Domperidon zeichnete sich in Tierstudien durch eine ausgesprochen große therapeutische Breite aus. Bei intravenöser Applikation betrug die LD_{50} (Dosis letalis 50%) bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen und Hunden 56.5, 56.3, 42.9 und 42.7mg/kg Körpergewicht, die ED_{50} (Effektivdosis 50%) aber nur 0,006mg/kg (76,77).
Bei der Untersuchung etwaiger zentraler Effekte zeigte sich, daß die Funktion der Basalganglien und des Cortex nur durch extrem hohe Dosen beeinträchtigt wird (67).
So beträgt z.B. bei Hunden das Verhältnis der zur Bewußtlosigkeit führenden zu der im Apomorphintest antiemetisch

wirksamen Dosis 400:1 (77). Das bestätigte auch eine Studie der Feinmotorik ("Handschrifttest" nach HAASE) an 31 Probanden, die Domperidon in Dosen bis zu 120 mg/die 12 Tage lang einnahmen. In keinem Fall traten Nebenwirkungen von seiten des Extrapyramidalsystems auf (39).
Die Wirkung auf das cardiovasculäre System wurde in vitro am isolierten Herzmuskel und an glatter Muskulatur geprüft. Dabei kam es zu einer Herabsetzung der spontanen Kontraktionsrate und einer Hemmung der peripheren Vasokonstriktion (79). In vivo ließ sich bei narkotisierten Hunden ein leichter, aber signifikanter positiv inotroper Effekt nachweisen. Hohe Dosen führten zu einer nicht signifikanten Senkung der Herzfrequenz und zu einem geringen Anstieg des systolischen Drucks in der Aorta (91).
Während der Versuche mit antiemetisch wirksamen bzw. die Magenentleerung fördernden Dosen kam es weder bei den Versuchstieren noch bei den freiwilligen Probanden zu EKG-Veränderungen, neurologischen oder anderen Nebenwirkungen (7,8,77).

2.2. Metoclopramid

2.2.1. Chemie

Metoclopramid wurde 1964 von einem französischen Team synthetisiert (61). Diese Substanz, ein Derivat des Procainamid, hat folgende chemische Konstitution:
2-Methoxy-4-amino-5-chlor-benzoesäure-N-(beta-N'-diäthylamino-äthyl-)amid (Abb.2).

Für unsere Untersuchung benutzten wir die unter dem Namen Paspertin ^{R} (Kali Chemie, Hannover) im Handel erhältliche Zubereitung.

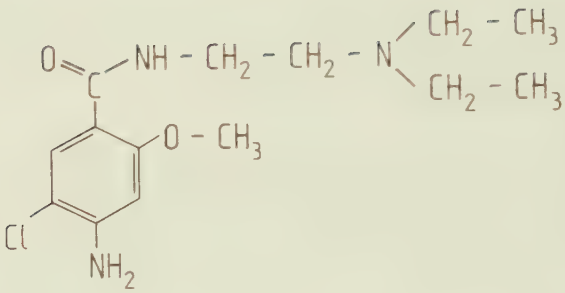


Abb. 2: Metoclopramid

2.2.2. Wirkung

Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen ließen einen antiemetischen Effekt und eine Wirkung auf die Motilität von Magen, Pylorus und Dünndarm erkennen.

2.2.2.1. Antiemetischer Effekt

Metoclopramid wirkt bei Menschen prophylaktisch und therapeutisch gegen Erbrechen, das durch zentral wirkende Substanzen wie Apomorphin und Hydergin erzeugt wird (59). Bei Hunden erwies es sich in dieser Hinsicht 35-mal stärker als Chlorpromazin, hatte aber nicht dessen andere zentrale Wirkungen oder Antihistamineffekte (59). Zugrunde liegt eine Herabsetzung der Aktivität der chemorezeptiven, emetischen Triggerzone. Labyrinthische Stimuli werden nicht beeinflußt (59). Bei Versuchstieren verhinderte Metoclopramid auch Erbrechen durch lokal wirkende Emetika wie z.B. Kupfersulfat (59

2.2.2.2. Einfluß auf die gastrointestinale Motilität

Im Antrum führt Metoclopramid zu einer Steigerung von Frequenz und Amplitude der peristaltischen Wellen, gefolgt von einer Dilatation des Pylorus und des Duodenums. Zusätzlich

kommt es zu einer erhöhten Synchronisation der antralen und duodenalen Kontraktionen. Das Ergebnis ist eine schnelle Entleerung des Magens und eine Verkürzung der intestinalen Transitzeit. Röntgenkinematographische Studien (15,16,48, 51,52,58,61), Bestimmungen der Entleerungszeit flüssiger (47,78) und fester Testmahlzeiten (51) sowie Messungen der antralen und duodenalen kontraktilen Aktivität (29,51,53-55) belegten diese Effekte.
Hierbei ist der Wirkungsmechanismus des Metoclopramid noch nicht ausreichend nachgewiesen. Er ist aber nicht identisch mit dem cholinerger Substanzen (geringere Steigerung der Kontraktilitätskraft als nach Metacholin; keine gleichzeitige Stimulation aller Abschnitte des Gastrointestinaltraktes; kein Einfluß auf die Magensekretion; keine allgemeine parasympathicomimetische Aktivität) (51,60,72).
Metoclopramid ist auch nicht auf den Vagus oder andere über Ganglien laufende äußere Nervenbahnen angewiesen (bds. cervicale Vagotomie verringert zwar die Antwort, löscht sie jedoch nicht aus; auch zusätzliche Gabe von Ganglienblockern führt nicht zur Unterdrückung) (51).
JACOBY und BRODIE (51) nehmen eine Aktivierung intramuraler cholinerger Neuronen an (Metoclopramid ist durch Anticholinergica in niedrigen Dosen blockierbar; Metoclopramid kann durch Acetylcholin gesteigerte Motilität nicht nochmals erhöhen), die entweder direkt oder durch zentrale Hemmung vorbestehender inhibitorischer Kreisläufe zustande kommt.
EISNER (30) fand im Gegensatz zu JUSTIN-BESANÇON und LAVILLE (60), daß Metoclopramid isolierte menschliche Dünndarm- und Kolonringmuskulatur kontrahiert sowie Magen- und Kolonlängsmuskulatur für Acetylcholin sensibilisiert.
Er hält einen gemeinsamen Rezeptor mit Acetylcholin für möglich. THORNER (102) deutet die Metoclopramid-Wirkung als einen Dopaminantagonismus, für den auch weitere Eigenschaften des Metoclopramid sprechen (extrapyramidale Nebenwirkungen, Stimulation der Prolaktinsekretion). Er sieht

wachsende Beweise dafür, daß im Gastrointestinaltrakt ein dynamisches Gleichgewicht zwischen cholinergen und dopaminergen Funktionen besteht. In Gegenwart von Dopamin sei die Membransensitivität für Acetylcholin verringert.

2.2.3. Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Metoclopramid ist nur sehr wenig toxisch: bei Mäusen, Ratten und Kaninchen beträgt die LD_{50} (Dosis letalis 50%) bei intravenöser Applikation 38, 46 bzw. 23 mg/kg Körpergewicht, die therapeutische Dosis aber 0,1 - 0,3 mg/kg Körpergewicht (58).
Auch chronische Toxizität oder teratogene Wirkungen ließen sich nicht nachweisen.
In therapeutischen Dosen hat es keinen Einfluß auf das Vegetativum (60,68). Hohe Dosen führen bei narkotisierten Hunden zu leichter Bradykardie und Hypotonie, im EKG zur Verstärkung der R- und T-Zacke.

Ein Literaturüberblick über 23 englischsprachige Publikationen mit Beobachtungen an insgesamt 1023 Patienten ergibt folgende Nebenwirkungen (85):

11 % Müdigkeit und Schläfrigkeit,
1,2% Diarrhoe oder Obstipation,
1% extrapyramidale Störungen, die sich in 3 Gruppen einteilen lassen:
-psychische und motorische Unruhe, die besonders nach intravenöser Applikation auftritt und schnell wieder verschwindet;
-dyskinetische Reaktionen (Trismus, Tortikollis, Krämpfe der mimischen Muskulatur, Opisthotonus);
-psychomotorisches Parkinsonsyndrom (Tremor,Rigor, Akinese),
4,3% Verschiedenes (Arzneimittelexanthem, Laktation usw.).

In der deutschsprachigen Literatur werden als Nebenwirkungen ein vorwiegend bei Kindern auftretendes dyskinetisches Syndro

der Kopf-, Hals- und Schulterregion, motorische Unruhe, leichter Blutdruckabfall und Müdigkeit beschrieben (81, 108, 109).

2.3. Magenmotilität

2.3.1. Deskriptive Einteilung der Motilitätsphänomene im Antrum

Motilitätsphänomene als Ausdruck der kontraktilen Aktivität der glatten Muskulatur konnten im Antrum ventriculi sowohl nach der Nahrungsaufnahme als auch nach längerem Fasten nachgewiesen werden.
Während kürzere Messungen (bis zu 4 Stunden) auch bei Versuchspersonen (43,89,90) durchgeführt wurden, liegen Ergebnisse von Langzeitmessungen (bis zu 24 Stunden) nur bei Hunden vor (13,44,82). Diese Langzeitstudien mit Dehnmeßstreifen ließen nach längerem Fasten typische Aktivitätsmuster erkennen. REINKE et al. (82) unterschieden 1967 zwischen 3 Aktivitätsgruppen:

a) Phasen basaler Aktivität:
   hierbei handelt es sich um einzelne Kontraktionen niedriger Amplitude; die durchschnittliche Dauer einer einzelnen Phase beträgt 32 min. Diese Phasen finden sich während 60% des Beobachtungszeitraumes;
b) Phasen plötzlicher, starker Aktivität (BURST-Aktivität):
   Auftreten gruppierter Kontraktionen hoher Amplitude während durchschnittlich 12 Minuten, die insgesamt 15% der Meßdauer ausmachen;
c) Phasen mittlerer Aktivität:
   nicht gruppierte Kontraktionen wechselnder Amplitude innerhalb eines Zeitraumes von durchschnittlich 16 Minuten, ebenfalls während 15% der Beobachtungsdauer.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen CARLSON et al. 1970 (13). HINSDALE et al. (44) bestätigten 1977 die älteren Untersuchungen, entschlossen sich aber zu einer anderen Einteilung. Sie beschrieben kontraktile Komplexe von 110 $\pm$ 4,8 min Dauer, die sich in 24 Stunden 12-14-mal wiederholen.

Jeder Komplex besteht aus 4 Phasen:

Phase I: Keine Aktivität oder maximal 1 Kontraktion alle 10 min (Dauer 55,9 ± 2,1 min).

Phase II: Einzelne Kontraktionen niedriger Amplitude, die alle 3 - 5 min auftreten (Dauer 31,5 ± 2,3 min).

Phase III: Serien von 2 - 4 Kontraktionen wechselnder Amplitude (Dauer 18,5 ± 0,82 min).

Phase IV: Einzelne Gruppen hoher Kontraktionen (Dauer 6,4 ± 0,58 min).

Messungen bei Versuchspersonen, die wegen ihrer kürzeren Dauer allerdings nur mit Einschränkung wertbar sind, sprechen für ähnliche Verhältnisse im menschlichen Magen. HIGHTOWER und CODE (43) fanden bei 15 Gesunden durchschnittlich während 38% der 1 - 2-stündigen Meßperiode Aktivität vor, SMITH und CODE (90) registrierten innerhalb jeweils 3 Stunden bei 5 von 12 Probanden Intervalle ohne Motilität (Dauer von 7 - 41 Minuten) und EISNER (31) gibt für eine 30 Minuten dauernde Messung bei 8 Freiwilligen Schwankungen der Aktivitätsdauer zwischen 20 und 100% an. CLASSEN et al. (17) untersuchten 27 Personen während je 30 Minuten. 20 von ihnen erreichten nur weniger als 25%, 10 weniger als 10% der höchsten in dieser Untersuchung gemessenen Aktivität. Nach Nahrungsaufnahme fand sich bei Hunden ein Übergang zu regelmäßigen Kontraktionen, die in etwa der von REINKE et al. (82) beschriebenen mittleren Aktivität entsprachen. Sie dauerten etwa 5 Stunden an (44). Auch hier konnten SMITH und CODE (90) bei Menschen ein entsprechendes Verhalten nachweisen: postprandial kam es zum Auftreten rhythmischer Kontraktionen hoher Amplitude.

Die Analyse läßt sich durch Untersuchung der einzelnen Kontraktionen noch einen Schritt weiter treiben.
Eine dafür geeignete Klassifikation wurde von TEMPLETON und LAWSON (99) vorgeschlagen und später von ADLER et al. (1) bzw. HIGHTOWER und CODE (43) modifiziert. Sie unterschieden 3 Wellentypen:

Typ I: einfache Wellen niedriger Amplitude, die als schwache, ringartige Indentationen unterhalb der Cardia beginnen und langsam in Richtung Pylorus wandern (12); bei Messungen mit Ballons betrug die Amplitude einer Welle weniger als 5 cmH_2O, ihre Dauer 18 - 20 sec;

Typ II: einfache Wellen größerer Amplitude, die wie Typ I beginnen, sich dann im Angulus vertiefen und bei Erreichen des Antrums mit einer Kontraktion des gesamten terminalen Segmentes enden (12); Druck 10 - 100 cmH_2O; Dauer 12 - 25 sec.

Treten Kontraktionen dieser beiden Typen in Gruppen von mindestens 3 Wellen auf, werden sie als rhythmisch bezeichnet.

Typ III: Ein länger anhaltender Anstieg des Basaldruckes, der von rhythmischen Typ I- und II-Wellen überlagert wird; Druck: 2,5 - 4,5 cmH_2O; Dauer: 2-5 min.

Typ I-Wellen waren während 23%, Typ II-Wellen während 15% der Meßperiode zu registrieren.

2.3.2. Funktionelle Bedeutung der antralen Motilität

Im Magen werden die Speisen gespeichert und Verdauungssekrete produziert. Der so entstandene Inhalt wird durchmischt und zerkleinert, der schließlich resultierende verflüssigte Speisebrei durch geordneten und rhythmischen Transport ins Duodenum entleert. Während die erstgenannten Funktionen von anderen Teilen des Magens wahrgenommen werden, beruhen Durchmischung und Entleerung auf der antralen Motilität. 1898 beobachtete CANNON (11) röntgenologisch bei Katzen, daß die Entleerung fester, mit Wismuth vermischter Nahrung mit der Peristaltik korreliert. Dabei war der Anteil der Wellen, der nicht zu einer Entleerung führte um so höher, je größer die Nahrungspartikel waren. Gleichzeitige Messungen der Magenentleerung (mit Hilfe der Verdünnungstechnik, duodenaler Drainage, duodenaler pH-Messung und röntgenologischer oder nuklearmedizinischer Techniken) und

der antralen Motilität (mittels Ballon oder Dehnmeßstreifen) erbrachten eindeutige Korrelationen: Hemmung der Motilität (z.B. durch fetthaltige Nahrung) führte zu verzögerter, Steigerung der Motilität (z.B. durch Vagusstimulation) zu beschleunigter Entleerung (9,16,22,50,80,83,90, 100,101,106). Antrum, Pylorus und Duodenum bilden dabei eine funktionelle Einheit. Durch Auswertung kinematographischer Studien bei Hunden fand DAVENPORT (zitiert nach 53), daß 85% der duodenalen Kontraktionen während der terminalen Phase starker antraler Kontraktionen auftraten. Diese Korrelation war bei schwachen antralen Kontraktionen nicht zu beobachten. BORTOFF und DAVIS (zitiert nach 53) sowie JOHNSON (53) kamen durch gleichzeitige Druckmessungen im Antrum und Duodenum zu den gleichen Ergebnissen. EISNER (31) konnte zeigen, daß auch durch Einbringen kleiner Flüssigkeitsmengen ins proximale Duodenum duodenale Wellengruppen ausgelöst werden. Er folgerte daraus, daß die Koordination Antrum - Duodenum durch Dehnung des Duodenums zustande kommt.
Daß der Magen den Speisebrei erst nach genügender Aufbereitung entleert, wiesen getrennte Messungen der Entleerungszeit flüssiger und fester Nahrung nach. MEYER et al. (74) konnten mit Hilfe von Isotopenmarkierung zeigen, daß die Entleerung flüssiger Nahrung bereits nach 15 Minuten beginnt und innerhalb 2 Stunden abgeschlossen ist. Bei fester Nahrung sind zu diesem Zeitpunkt erst 20% entleert, auch der Anfang liegt mit 30 Minuten deutlich später. Zu gleichen Resultaten kamen HEADING et al. (42). Sie fanden außerdem, daß nach Antrektomie feste Bestandteile schneller, flüssige langsamer als bei Kontrollpersonen entleert werden,was DOZOIS et al. (28) früher bereits bei Hunden zeigen konnten. DOZOIS'Untersuchungen bieten auch den Schlüssel zur Erklärung dieses Phänomens: er beobachtete nach Gabe sphärisch geformter Plastikteile röntgenologisch peristaltische Wellen, die jeweils einen kleinen Teil entleerten; der größte Teil aber wurde durch Retroperistaltik sofort wieder oralwärts befördert. Bei einer ähnlichen Studie fanden SCHLEGEL et al. (86), daß die Entleerungsgeschwindigkeit fester Objekte mit zunehmender Größe und abnehmender Verformbarkeit sinkt. Daß für die Entleerung flüssiger

Substanzen Fundus und Corpus eine große Rolle spielen, während das Antrum den wichtigsten Faktor beim Weitertransport fester Bestandteile darstellt, konnten WILBUR und KELLY (107) zeigen. Hunde entleerten nach selektiv proximaler Vagotomie Flüssigkeiten deutlich schneller, Plastiksphären aber mit unveränderter Geschwindigkeit. Nach Umwandlung in eine selektiv gastrale Vagotomie - durch vagale Denervation auch des Antrums - wurden die Flüssigkeiten weiterhin schneller, die Plastiksphären nun aber deutlich langsamer als bei normalem Magen entleert.
Bezieht man nun noch die Röntgenstudien von CARLSON et al. (12) und die Druckmessungen von SMITH und CODE (90) ein, so läßt sich folgendes Modell beschreiben:
Nach der Nahrungsaufnahme kommt es zu einer 50%igen Reduktion der Typ II-Wellen, die 15 Minuten anhält. Gleichzeitig findet eine Rhythmisierung der Typ I-Wellen statt. Vagusimpulse führen zu einer der Nahrungsmenge entsprechenden Relaxation des proximalen Magens (73). Anschließend nimmt die Frequenz der rhythmischen Typ I- und II-Wellen allmählich zu bis zu einer signifikant höheren Aktivität als während des Fastens. Gleichzeitig überschreitet der Mageninnendruck den im Duodenum und bei offenem Pylorus beginnt die Entleerung flüssiger Nahrung. Nach vagaler Denervation von Fundus und Corpus steigt postprandial der Mageninnendruck stärker an, die Entleerung von Flüssigkeiten geht schneller vor sich (93, 107). Mit dem Beginn der später einsetzenden Entleerung fester Nahrung lassen sich einerseits Wellen beobachten, die mit steigender Kraft das ganze Antrum durchlaufen und signifikante Mengen von Mageninhalt mit sich führen (rasche Entleerung), andererseits Wellen, die mit einer gleichzeitigen kräftigen Kontraktion des terminalen Antrums und des Pyloruskanals enden (Durchmischung, Zerkleinerung). Nach Antrektomie wird die Entleerung flüssiger Nahrung wegen der Verringerung kräftiger Typ II-Wellen verlangsamt, die fester Bestandteile wegen des Fehlens

der terminalen antralen Kontraktionen jedoch beschleunigt. Die Aufgabe der Typ I-Wellen besteht in der Durchmischung des Speisebreis, die der Typ III-Wellen in einer Verringerung der Kapazität des Magens, Die während des Fastens auftretenden, kräftigen Kontraktionen erklären REINKE et al. (82) mit der Notwendigkeit, den Magen von seinen überschüssigen viskösen Sekreten zu befreien. Das stimmt mit den Beobachtungen HÖLZEL's (45) überein, daß das Volumen der Magensekrete nach einer Periode von Magenkontraktionen hoher Amplitude sehr klein, am Ende einer Ruheperiode aber sehr groß ist.

2.3.3. Meßmethoden der antralen Motilität

2.3.3.1. Messung der mechanischen Komponente

1.1. Direkte Messung der Wandbewegung

1.1.1. Direkte Beobachtung

Die direkte Beobachtung ist im Tierversuch, intraoperativ oder mit Hilfe endoskopischer Verfahren möglich. Schwierigkeiten bereitet vor allem eine quantitative Auswertung.

1.1.2. Direkte apparative Messung

Zwei Methoden, die eine exakte quantitative Aussage ermöglichen, sind nur im Tierversuch zu verwirklichen und außerdem mit erheblichem Aufwand verbunden:

a) die Implantation einer Induktionsspule,
b) das Aufbringen eines Dehnmeßstreifens auf die Serosa.

1.2. Messung der intraluminalen Effekte der kontraktilen Aktivität

Hier bieten sich vor allem 3 Möglichkeiten:

1.2.1. Die röntgenologische Beobachtung

Studien des mit Kontrastmittel gefüllten Magens werden bereits durch die große Strahlenbelastung limitiert.

1.2.2. Die Messung von Volumenverschiebungen mittels eines lumenfüllenden Ballons = Ballonkymographie

Der große Nachteil dieser Methode ist die lokale Stimulation, die der große Ballon durch Dehnung ausübt. Sie führt zu induzierter Motilität. Außerdem besteht keine lineare Korrelation zwischen dem intraluminalen Druckanstieg und der im Ballon bewirkten Volumenveränderung (88).

1.2.3. Die Messung der intraluminalen Druckschwankungen

3.1. Luft- oder flüssigkeitsgefüllter Katheter mit extrakorporalem Manometer

3.1.1. "Open-tip-Katheter"

Dabei handelt es sich um Katheter, deren Lumen am aboralen Ende nicht verschlossen ist, was eine Druckmessung nach dem Prinzip kommunizierender Röhren gestattet. Eine mögliche Fehlerquelle, die Verlegung der Öffnung durch Luftblasen, Speisebrei oder die Mukosa kann durch kontinuierliche Perfusion vermieden werden.

3.1.2. Miniaturballon

Bei genügend kleinen Ballons treten auf Grund der nur geringen Volumenverschiebung und der fehlenden lokalen Stimulation die Nachteile der Ballonkymographie nicht auf. Einschränkend ist zu bemerken, daß mit dieser Methode keine absoluten Drucke gemessen werden können und die hohe Compliance der Gummiballons zu einer gewissen Glättung der Druckschwankungen führt.
Beide Systeme werden heute meist mit Elektromanometern gekoppelt, bei denen Bewegungen der Membran in elektrische Aktivität umgesetzt werden.

3.2. Intraluminaler elektromagnetischer Transducer

Hier wird durch die Druckänderungen ein elastisch befestigter Eisenkern in einer Spule bewegt. Dadurch kommt es zu Induktionsänderungen.

3.3. Telemetrische Kapsel ("Radiopille")

Die Signale eines kleinen Senders werden durch den Druck, der auf ein Diaphragma einwirkt, verändert. Da sich die Kapsel frei im Lumen bewegt, zeichnet sie Druck nur auf, wenn ihre Bewegung gehemmt wird.

Ein Vergleich dieser Methoden im gleichen Segment des Sigma (20) brachte Ergebnisse, die sich quantitativ nur geringfügig unterschieden. Bei Messungen im Kolon (84) registrierte der Miniaturballon mehr Aktivität als der Open-tip-Katheter, da bei offenem Darmlumen Kontraktionen zwar zu einer Impression, nicht unbedingt aber zu einem Druckanstieg führen müssen (= isotonische Kontraktionen). CARLSON et al (12) und SMITH et al (89) konnten mittels kineradiographischer Studien unter gleichzeitiger Messung des intraluminalen Druckes eine eindeutige Korrelation zwischen den röntgenologisch sichtbaren peristaltischen Wellen und den über Miniaturballons gemessenen Druckschwankungen nachweisen.

2.3.3.2. Messung der elektrischen Aktivität (Elektromyogramm)

Eine Beurteilung der Korrelation elektrischer und mechanischer Ereignisse ist nur schwer möglich, da bei gleichzeitiger Messung beider Komponenten nie die Ergebnisse identischer Regionen verglichen werden.

2.3.3.3. Messung der Magenentleerung

Hier wird als Summe der Motilitätsphänomene die Verschiebung von Lumeninhalt registriert.

3.1. Intubationsmethoden

Ein Beispiel ist die Farbstoffverdünnungstechnik (George-Technik) (34). Mit ihr kann allerdings nur die Entleerung flüssiger Substanzen untersucht werden.

3.2. Röntgenmethoden

Auch die Beobachtung der Bariumbreientleerung ermöglicht nur Aussagen über flüssige Substanzen.

3.3. Isotopenmethoden (36)

Hier gelang es, auch feste Nahrung permanent zu markieren. Ein Nachteil ist die relativ große Strahlenbelastung.

Für eine Studie wie die hier vorliegende, bei der es darauf ankam, Motilität vor und nach Gabe bestimmter Pharmaka zu vergleichen, nicht aber absolute Drucke zu registrieren, schien die Messung mit Miniaturballons am geeignetsten. Sie bietet hinreichende Genauigkeit und ist für den Probanden nicht belastend.

3. METHODE

3.1. Versuchspersonen (Tab.1 und 2)

10 männliche, gesunde, nach keinen besonderen Gesichtspunkten ausgewählte Freiwillige im Alter von 19 - 35 Jahren, bei denen sich in der Anamnese keinerlei Symptome fanden, die auf eine funktionelle oder organische Störung des oberen Gastrointestinaltraktes hätten schließen lassen, unterzogen sich je zwei Messungen (1. Domperidon; 2. Metoclopramid).
Der Abstand zwischen den beiden Untersuchungen betrug mindestens 48 Stunden.

Das zweite Kollektiv bestand aus 8 Patienten mit Ulcera duodeni im Alter von 22 bis 63 Jahren. Die Diagnose konnte durch die Operation in allen 8 Fällen bestätigt werden. Bei jedem Patienten wurde die Motilität 7 - 3 Tage vor der Operation und 12 - 14 Tage nach "Selektiv proximaler Vagotomie mit form- und funktionsgerechter Pyloroplastik" gemessen. Die Operation wurde in der von HOLLE angegebenen Technik durchgeführt. (HOLLE, DOENICKE, LOEWENECK, BAUER [46]).

Die Versuche fanden am gleichen Ort und zur gleichen Tageszeit statt (zwischen 8 und 10 Uhr morgens).

3.2. Versuchsanordnung

Zu jedem Versuch erschienen die Probanden nüchtern, nachdem sie über Nacht mindestens 12 Stunden gefastet und wenigstens während 24 Stunden keinerlei Medikamente eingenommen hatten. Sie schluckten dann aktiv einen luftgefüllten Miniaturballon (Durchmesser: 7 mm), der über einen Kunststofftubus (Durchmesser: 2 mm) mit einem extrakorporalen elektrischen Manometer (Statham P 23 Ia) verbunden war. Dessen Impulse wurden über einen Verstärker (Siemens Herzkathetermeßplatz) zu einem Direktschreiber (Siemens Mingograf Cardirex GT) ge-

Tab. 1: Kollektiv I (magengesunde Freiwillige)

Nr.	Name	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)
1	E.T.	25	175	70
2	H.F.	20	190	77
3	W.J.	22	180	71
4	S.M.	19	187	77
5	L.J.	20	185	70
6	W.P.	24	176	68
7	N.V.	20	172	70
8	N.A.	24	170	65
9	K.X.	35	176	78
10	S.X.	32	186	94

Tab. 2: Kollektiv II (Patienten mit Ulcus duodeni)

Nr.	Name	Alter	Größe (cm)	Gewicht (kg)	Diagnose	Pharmakon
1	K.M.	43	173	94	U.d.(bulbär), Stenose	Metoclopramid
2	K.H.	23	194	68	U.d.(bulbär), Stenose	Domperidon
3	M.P.	23	167	54	U.d.(postbulbär), Stenose	Domperidon
4	W.J.	53	175	79	U.d.(postbulbär)	Metoclopramid
5	P.L.	63	167	59	U.d (bulbär)	Domperidon
6	A.R.	29	178	69	U.d.(bulbär), Stenose	Metoclopramid
7	Q.L.	22	168	63	U.d.(bulbär)	Metoclopramid
8	H.J.	60	164	75	U.d.(postbulbär), Stenose	Domperidon

leitet, der sie aufzeichnete. Die Schreibgeschwindigkeit betrug dabei 2,5 mm/sec, ein Druckanstieg um 10 mmHg führte zu einer Auslenkung der Schreibamplitude auf 8 mm. Der Nullpunktabgleich erfolgte auf atmosphärischen Druck. Auslenkungen durch Atmungs- und Bewegungsartefakte (vertiefte Atemzüge, Husten, Niesen, Räuspern u.ä.) wurden bereits während des Versuches auf dem Meßstreifen gekennzeichnet. Da auch die normale Atmung durch ihre Periodizität und die kurze Dauer des einzelnen Atemzuges (etwa 5 sec) klar von der motorischen Aktivität zu unterscheiden war, konnten wir auf den Einsatz eines Pneumographen verzichten.
Vor Beginn der Messung wurde die korrekte Lage des Ballons im Antrum pyloricum röntgenologisch kontrolliert und der Tubus so fixiert, daß ein Weitertransport ins Duodenum während der Untersuchungsdauer unmöglich war.
Die Studie war als einfacher Blindversuch konzipiert. Die Probanden wußten weder, daß sie neben der Test- auch eine Placebosubstanz erhielten, noch, welche Wirkung von der Testsubstanz erwartet wurde.

Der Versuch selbst bestand aus 3 Teilen (Abb.3):

a) Messung der antralen Motilität des unbeeinflußten Magens während 30 min = Nullphase.

b) Messung nach intravenöser Gabe von 4 ml physiologischer Kochsalzlösung während 5 min = Placebo-Phase.

c) Messung nach intravenöser Gabe der Testsubstanz (16 mg Domperidon bzw. 20 mg Metoclopramid) während 60 min = Wirkphase.

Während dieser Zeit lagen die Probanden entspannt auf einer Untersuchungsliege.

min

0 — Einführen der Sonde ins Antrum, röntgenologische Lagekontrolle

10 — Beginn der Motilitätsmessung am unbeeinflußten Magen = NULLPHASE

40 — i.v. Injektion von 4 ml NaCl = PLACEBOPHASE

45 — i.v. Injektion von 16 mg Domperidon bzw. 20 mg Metoclopramid = WIRKPHASE

100

105 — Ende des Versuches

Abb. 3: Zeitplan

3.3. Versuchsauswertung

3.3.1. Kurvenanalyse

Zur Auswertung wurden zuerst die Fußpunkte der respiratorischen Auslenkungen durch eine Linie verbunden. Dadurch entstand ein Maß für den Ruhedruck, der endexspiratorisch im Antrum herrschte. Auslenkungen über diesen Basaldruck wurden in Anlehnung an die von TEMPLETON und LAWSON (99) vorgeschlagene und später von anderen modifizierte Einteilung (1,43) folgendermaßen klassifiziert:

Typ I-Wellen: Magenkontraktionen mit einem Anstieg des Ballondruckes bis 10 mmHg über den Basaldruck und einer Dauer von etwa 20 sec;

Typ II-Wellen: Kontraktionen mit einem Druckanstieg von mehr als 10 mmHg;

Typ III-Wellen: Zusammengesetzte Kontraktionen mit Anstieg des Basaldruckes um 2 - 10 mmHg, der in der Regel 1 - 5 Minuten anhielt und von zahlreichen Kontraktionen, vorzugsweise vom Typ II, überlagert wurde. Die überlagernden Typ II-Wellen gingen in die Zählung mit ein.

Eine Folge von mindestens drei Wellen galt als rhythmisch.

Gemäß den Vorschlägen der "Motilitätsgruppe" auf dem "Internationalen Kongress für Gastroenterologie" in Brüssel, 1965 (21), wurden für jede Versuchsphase (Null-Placebo-Wirkphase) folgende Parameter berechnet:

a) Wellenfrequenz F (min^{-1}),
b) durchschnittliche Druckamplitude p (mmHg) jedes Wellentyps,
c) durchschnittliche Dauer t (sec) jedes Wellentyps,
d) prozentualer Anteil (%) der motorischen Aktivität an der Meßdauer.

Die durchschnittliche motorische Aktivität während einer Minute kann mit Hilfe eines Motilitätsindexes (MI) be-

urteilt werden, für den folgende Formel gilt:

$$MI = \frac{\sum 1/2 [P\ (mmHg)\ x\ t\ (sec)]}{\text{Dauer der Meßperiode (min)}}$$

Dieser Index beruht auf der Überlegung, daß eine Wertung der Motilität sowohl die Dauer wie die Amplitude der einzelnen Kontraktionen berücksichtigen muß. Der dazu am besten geeignete Parameter ist die von Wellen - und Basallinie begrenzte Fläche. Sie ist auf Grund der Wellenform mit ausreichender Genauigkeit mittels der Formel für die Fläche eines Dreiecks (F = 1/2 g x h) zu berechnen (21, 103).
Zur Berücksichtigung eventueller Unterschiede in der Wirkdauer wurde ein kumulativer Motilitätsindex berechnet (unbeeinflußter Magen: Kumulativer-MI = Minuten - MI x 30; Wirkphase: Kumulativer-MI = Minuten-MI x Wirkdauer).

3.3.2. Statistische Berechnungen

Für die statistische Auswertung wurde als erstes ein Kollektiv gebildet, aus dem die Mittelwerte der Motilitätsindizes am unbeeinflußten Magen berechnet wurden. In dieses Kollektiv gingen nur diejenigen Probanden ein, deren Motilitätsindex in dieser Phase mindestens 50 betrug.
Diese Einschränkung wurde gemacht, da bei intragastralen Langzeitmessungen im leeren Magen deutliche Aktivitätsschwankungen auftreten (siehe Abschnitt 2.3.1.).
Da auf Grund dieser physiologischen Periodizität bei einer Berücksichtigung auch der Meßperioden ohne oder mit nur geringer Aktivität ein zufälliges Zusammentreffen von niedriger Ruheaktivität vor der Injektion und hoher Ruheaktivität nach Injektion fälschlich als spezifische Wirkung des Medikamentes hätte gedeutet werden können, war es notwendig, als Zulassungskriterium das Vorhandensein einer deutlichen Aktivität zu fordern. Diese Voraussetzung erfüllt aber erst ein Motilitätsindex von mindestens 50.

Mit dem so berechneten durchschnittlichen Motilitätsindex am unbeeinflußten Magen wurde der Motilitätsindex jedes einzelnen Probanden in der Placebo- bzw. Wirkphase verglichen. Als möglicherweise wirksam wurde das Placebo bzw. das Medikament nur bei denjenigen Probanden betrachtet, deren Placebo- bzw. Wirkphasen- Motilitätsindex größer als der oben erwähnte durchschnittliche Motilitätsindex am unbeeinflußten Magen war. Aus den so ausgewählten Einzelwerten konnte nun auch für die Placebo- bzw. Wirkphase ein durchschnittlicher Motilitätsindex berechnet werden.
Die Entscheidung, ob hinsichtlich der antralen Motilität ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Meßphasen (unbeeinflußter Magen, Placebo-, Domperidon-, Metoclopramid-Phase) bestand, erfolgte jetzt durch Prüfung der Mittelwertdifferenzen dieser Motilitätsindizes mit dem t-Test nach STUDENT. Fand sich dabei ein signifikanter Unterschied, so wurden auch die Mittelwertsdifferenzen der übrigen Parameter dieser ausgewählten Kollektive mit dem t-Test nach STUDENT auf Signifikanz überprüft.
P-Werte<0,05 wurden als signifikant betrachtet.

4. BEOBACHTUNGEN

4.1. Antrale Motilität bei magengesunden Freiwilligen (Abb.4)

4.1.1. Nullphase (Tab. 3 und Abb.5)

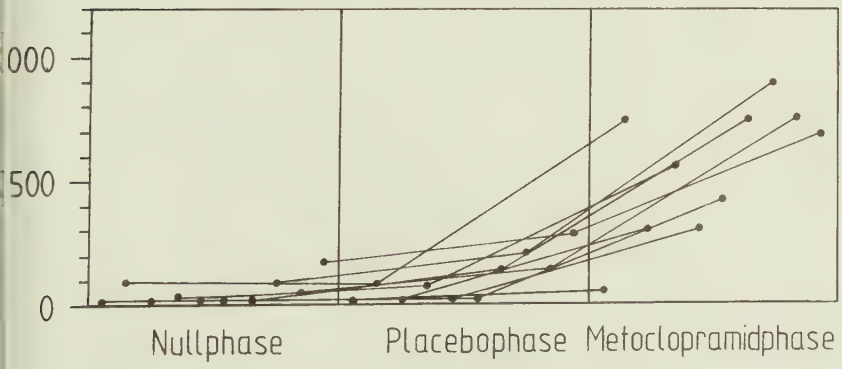
Von den 20 Meßperioden am unbeeinflußten Magen konnten 9 Fälle mit eindeutiger antraler Motilität ausgewertet werden. Der durchschnittliche Minuten-Motilitätsindex betrug dabei 134,0 ± 20,0. Der höchste hierbei erreichte Einzelwert lag bei 213,0. Bei einer Meßdauer von 30 Minuten ergab sich also ein durchschnittlicher kumulativer Motilitätsindex von 4025,0 ± 587,0.
Im Antrum herrschte ein durchschnittlicher Basaldruck von 16 ± 2 mmHg.
Insgesamt war während nicht ganz der Hälfte der Meßdauer Aktivität vorhanden (Anteil der Gesamtwellendauer an der Meßperiode = 40 ± 2,75%. Davon entfielen 29 ± 4% auf Typ I, 11 ± 2% auf Typ II.
Das Verhältnis rhythmisch zu nicht rhythmisch betrug bei Typ I 5:1, bei Typ II 2:1.
Die durchschnittliche Typ I-Welle erreichte 2 mmHg und dauerte 20 sec, bei der Typ II-Welle waren es 30 mmHg und 15 sec, bei den Wellen vom Typ III 2 mmHg und 140 sec.
Typ III-Wellen fanden sich während etwa 10% der Meßdauer.

4.1.2. Placebo-Phase (Tab.4)

Hier zeigten 10 Meßperioden deutliche antrale Motilität und gingen in die Auswertung ein.
Daraus ließ sich ein durchschnittlicher Minuten-Motilitätsindex von 144 ± 28 bei einem Basaldruck von 17 ± 2 mmHg errechnen. Auf die Angabe eines kumulativen Motilitätsindexes wurde wegen der kurzen Meßdauer (5 Minuten) verzichtet. Diese Werte unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Nullphase ($P > 0,05$).
Auch unter den übrigen in Tab.4 aufgeführten Einzelparame-

Abb. 4a: Motilitätsindizes von 10 magengesunden Freiwilligen (Domperidon)

Abb. 4b: Motilitätsindizes von 10 magengesunden Freiwilligen (Metoclopramid)



Tab. 3: Antrale Motilität im unbeeinflußten Magen:
Quantitative Analyse von 9 Meßperioden bei magengesunden Freiwilligen

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemeinsamer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	5,25	2,00	20,00	0,16	23,75	2,00	20,00	0,70	29,00
	SEM±	1,50	0,15	0,30	0,05	3,75	0,05	0,15	0,10	4,60
II	$\bar{x}$	3,00	27,75	12,00	0,14	8,00	30,50	15,00	0,31	11,00
	SEM±	0,90	1,35	1,00	0,05	2,00	1,50	1,00	0,05	2,00
III	$\bar{x}$	11,00	2,25	141,00	0,03					
	SEM±	3,50	0,45	15,50	0,01					
I + II	$\bar{x}$									40,00
	SEM±									2,75

$\bar{x}$= Mittelwert
SEM= Standardabweichung des Mittelwertes

Tab. 4: Antrale Motilität nach Placebo-Gabe:
Quantitative Analyse von 10 Meßperioden bei magengesunden Freiwilligen

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemein-samer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	4,50	3,00	20,00	0,14	26,25	2,50	20,00	0,79	30,75
	SEM±	2,75	0,82	0,60	0,08	9,62	0,19	0,40	0,29	8.62
II	$\bar{x}$	9,00	31,50	15,50	0,31	2,75	26,75	16,50	0,09	11,75
	SEM±	3,32	2,32	1,71	0,13	1,70	4,61	3,93	0,04	2,82
III	$\bar{x}$	8,00	1,50	118,00	0,04					
	SEM±	4,97	0,18	29,56	0,02					
I + II	$\bar{x}$									42,50
	SEM±									6,93

Tab. 5: Antrale Motilität nach Domperidon-Gabe:
Quantitative Analyse von 6 Meßperioden bei magengesunden Freiwilligen

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemeinsamer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	1,00	1,75	19,50	0,03	18,75	2,00	19,50	0,58	19,75
	SEM±	0,56	0,25	0,58	0,02	5,58	0,13	0,31	0,16	5,24
II	$\bar{x}$	5,25	38,25	14,00	0,22	24,25	37,25	14,50	0,96	29,50
	SEM±	2,65	2,11	0,70	0,1[illegible]	7,14	1,48	0,73	[illegible]	[illegible]
III	$\bar{x}$	18,50	3,75	187,00	0,07					
	SEM±	8,27	1,26	39,51	0,03					
I + II	$\bar{x}$									49,25
	SEM±									5,81

Tab. 6: Antrale Motilität nach Metoclopramid-Gabe:
Quantitative Analyse von 9 Meßperioden bei magengesunden Freiwilligen

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemeinsamer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	2,00	2,25	20,50	0,06	11,00	2,75	19,00	0,36	13,00
	SEM±	1,30	0,30	0,50	0,05	2,55	0,20	0,35	0.10	2,45
II	$\bar{x}$	4,25	33,00	17,00	0,16	39,25	39,75	12,00	2,09	43,50
	SEM±	1,55	3,15	1,65	0,05	5,55	0,90	0,45	0,40	5,30
III	$\bar{x}$	28,25	4,75	178,50	0,09					
	SEM±	8,05	0,80	22,90	0,03					
I + II	$\bar{x}$									56,50
	SEM±									4,45

Abb. 5. Gesunde VP.
Nullphase

21.12.76

N.A., 24 J.
170 cm, 65 kg

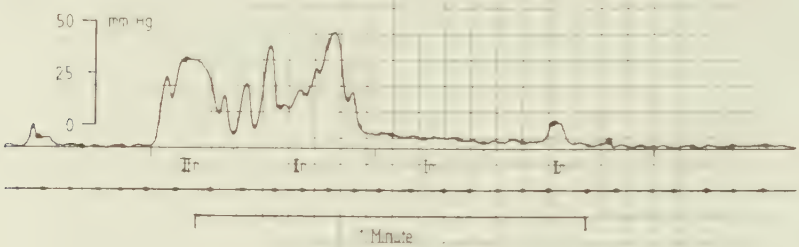


Abb. 6: Gesunde VP.
Domperidon-Phase

29.12.76

K.X., 35 J.
176 cm, 78 kg

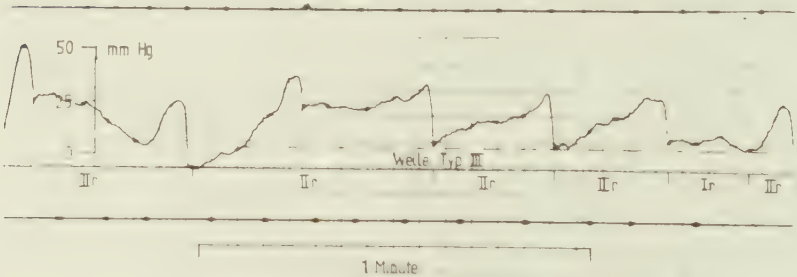
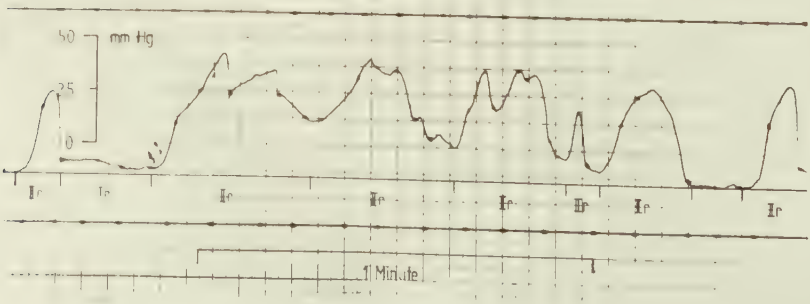


Abb. 13. Gesunde VP.
Metoclopramid-Phase

19.12.76

W.P., 24 J.
176 cm, 68 kg



tern ergeben sich nur in zwei Fällen statistisch signifikante Abweichungen gegenüber Tab.3:

der Mitteldruck der Typ I-Wellen ist in der NaCl-Phase höher (Inr.: p = 3,00 ± 0,82 mmHg, P < 0,05; Ir: p = 2,50 ± 0,19 mmHg, P < 0,01),

und bei den Typ II-Wellen verschiebt sich das Verhältnis rhythmisch zu nicht rhythmisch zu Gunsten der nicht rhythmischen Wellen (IIr: F = 0,09 ± 0,04, P<0,01; % = 2,75 ± 1,70, P < 0,05).

4.1.3. Domperidon-Phase (Tab.5 und Abb.6)

Bei 6 der 10 Probanden, die Domperidon erhielten, war sichere antrale Motilität zu beobachten (Abb. 4a).
Es ergab sich ein mittlerer Wirkungsbeginn von 3,0 ± o,9 min bei einer mittleren Wirkungsdauer von 28,0 ± 5,0 min.
Der durchschnittliche Minuten-Motilitätsindex lag bei 451 ± 152, der durchschnittliche kumulative Motilitätsindex bei 10101 ± 2082. Damit werden für beide Parameter signifikant höhere Werte erreicht als in der Nullphase (P < 0,05 bzw. < 0,01) (Abb. 7 und 8).
Als Basaldruck wurden 18 ± 1 mmHg ermittelt (P > 0,05).
Im einzelnen ist dieser Aktivitätsanstieg auf eine signifikante Erhöhung des prozentualen Anteils der Typ II-Wellen (gemeinsamer Anteil = 29,5 ± 6,5%, P < 0,01) (Abb.10) bei gleichzeitigem Anstieg des Mitteldrucks (IInr: p = 38,25 ± 2,11 mmHg, P< 0,001; IIr: p = 37,25 ± 1,48, P< o,01) (Abb.12) zurückzuführen.
Bei beiden Wellentypen (I und II) findet außerdem eine Rhythmisierung statt (Ir : Inr = 19 : 1; IIr : IInr = 5 : 1) (Abb. 9 und 10).
Bemerkenswert ist weiter die Abnahme des Anteils der Typ I-Wellen, die jedoch nur bei den nicht rhythmischen statistisch signifikant wird (Inr : Anteil = 1,00 ± 0,56%, P< 0,05) (Abb.9).

Abb. 7: Mittlerer Minuten-Motilitätsindex

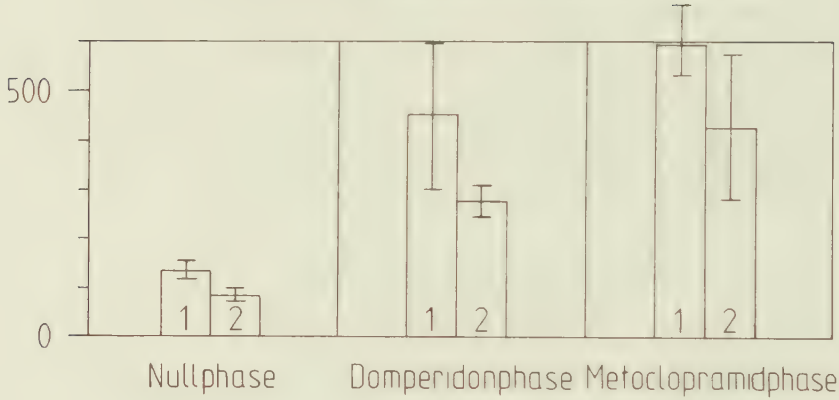
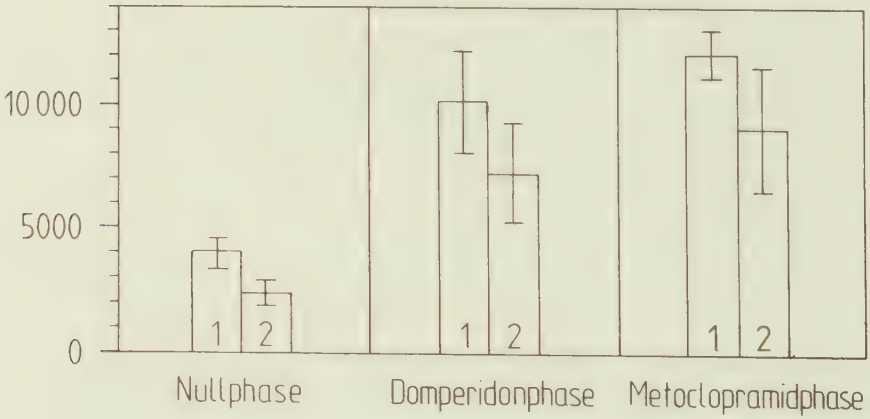


Abb. 8: Mittlerer kumulativer Motilitätsindex



1 = magengesund
2 = Ulcus duodeni (prae-op)

Abb. 9: Mittlerer Anteil der Typ I-Wellen an der Meßperiode

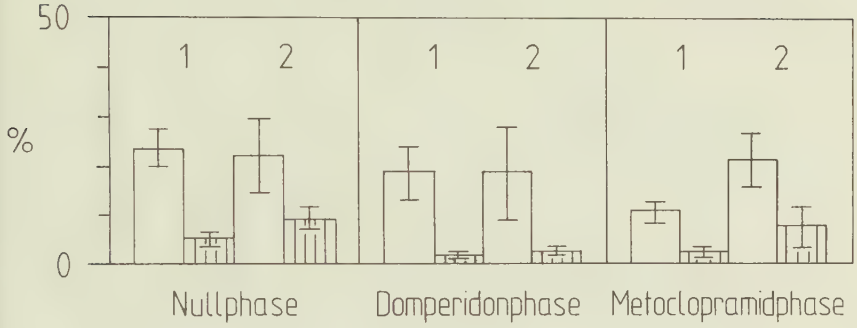
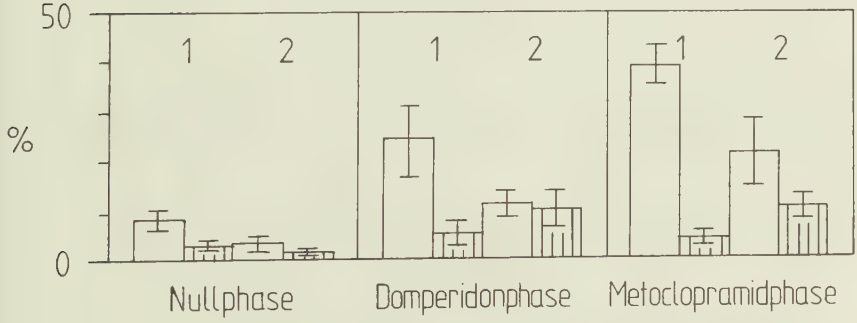


Abb. 10: Mittlerer Anteil der Typ II-Wellen an der Meßperiode

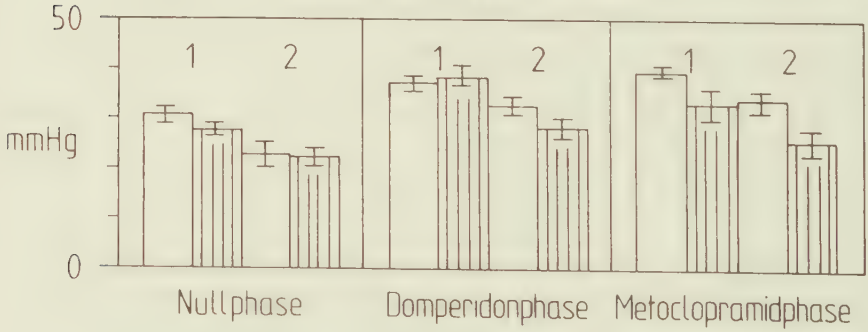


1 = magengesund
2 = Ulcus duodeni (prae-op)

□ = rhythmisch
▥ = nicht rhythmisch

Abb. 11: Mitteldruck der TypI-Wellen

Abb. 12: Mitteldruck der TypII-Wellen



1 = magengesund
2 = Ulcus duodeni (prae-op)

□ = rhythmisch
▥ = nicht rhythmisch

4.1.4. Metoclopramid-Phase (Tab.6 und Abb.13)

Unter Metoclopramid zeigten 9 von 10 Freiwilligen deutliche antrale Motilität (Abb.4b).
Mittlerer Wirkungsbeginn war hier nach 2,8 ± 0,4 min bei einer mittleren Wirkungsdauer von 23,0 ± 3,7 min. Diese Werte unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Domperidon-Phase ($P > 0,05$).
Mit 596 ± 72 für den durchschnittlichen Minuten-Motilitätsindex und 11978 ± 956 für den kumulativen Motilitätsindex finden sich auch hier signifikante Unterschiede gegenüber der Nullphase ($P < 0,001$), nicht aber gegenüber der Domperidon-Phase ($P > 0,05$) (Abb. 7 und 8).
Der Basaldruck war 19 ± 2 mmHg ($P > 0,05$).
Im einzelnen treten ähnliche Veränderungen auf wie nach Domperidon-Gabe:

a) Abnahme des Anteils der Typ I-Wellen (gemeinsamer Anteil = 13,0 ± 2,45%, $P < 0,01$); (Abb.9)
b) Zunahme des Anteils der Typ II-Wellen (gemeinsamer Anteil = 43,5 ± 5,3%, $P < 0,001$); (Abb.10)
c) Zunahme des Mitteldrucks der Typ II-Wellen (IInr: p = 33,0 ± 3,15 mmHg, $P > 0,05$; IIr: p = 39,75 ± 0,90 mmHg, $P < 0,001$); (Abb.12)
d) Rhythmisierung (Ir : Inr = 6 : 1; IIr : IInr = 10 : 1) (Abb.9 und 10).

Gegenüber Domperidon finden sich dabei keine signifikanten Unterschiede.

4.2. Antrale Motilität bei Patienten mit Ulcus duodeni (Abb.14)

4.2.1. Nullphase (Tab. 7 und Abb. 15)

4 der 8 Patienten wiesen während der Untersuchungsdauer eindeutige antrale Motilität auf, die durch folgende Werte charakterisiert war:
durchschnittlicher Minuten-Motilitätsindex: 80,5 ± 16,5;
kumulativer Motilitätsindex: 2415 ± 498;

Abb 14a Motilitätsindizes von 4 Patienten mit U. duodeni / prae-op (Domperidon)

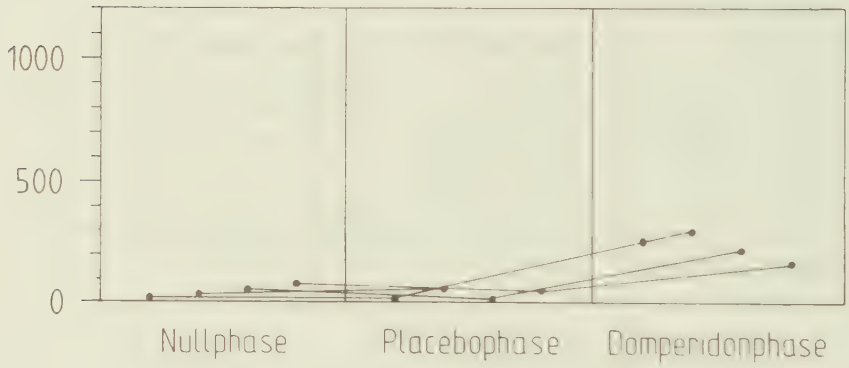


Abb. 14b: Motilitätsindizes von 4 Patienten mit U.duodeni / prae-op (Metoclopramid)

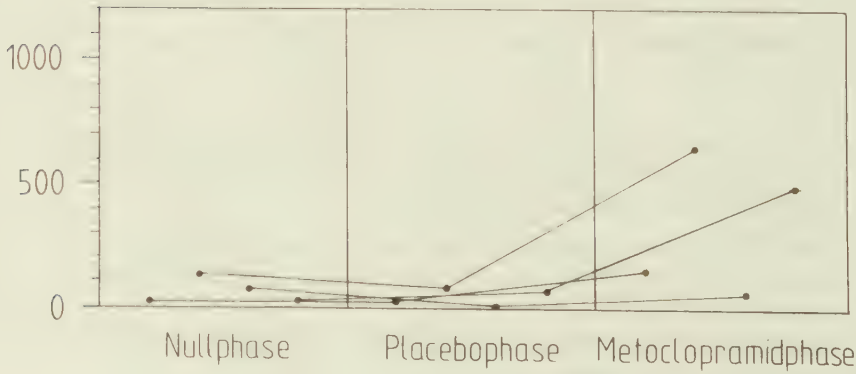


Abb 15 Ulcus duodeni-Pat., prae-op
Nullphase

20 11 76

W.J., 53 J.
175 cm, 79 kg

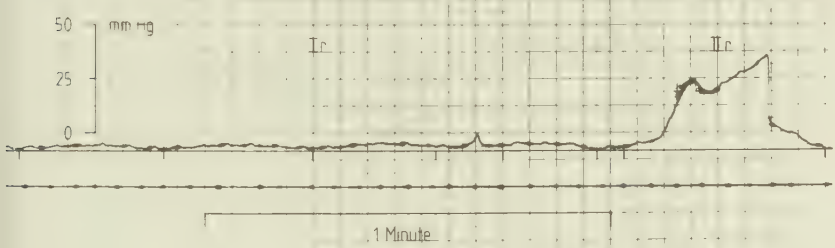


Abb. 16: Ulcus duodeni-Pat., prae-op
Domperidon-Phase

15.11.76

M.P., 23 J.
167 cm, 54 kg

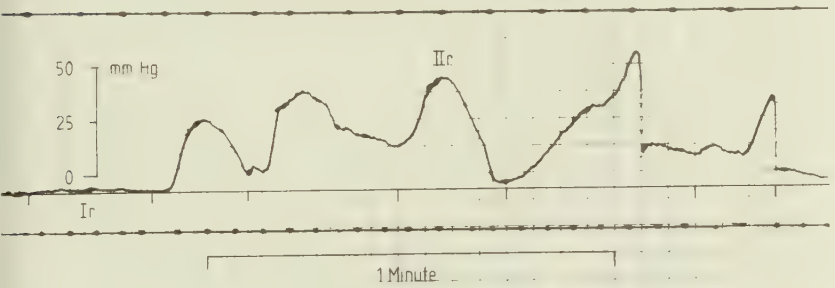
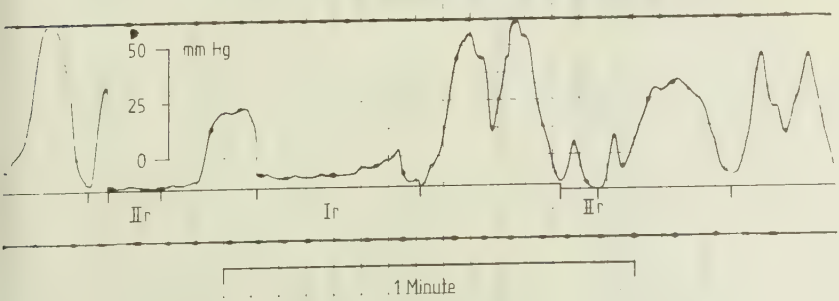


Abb. 17: Ulcus duodeni-Pat., prae-op
Metoclopramid-Phase

16.1.77

Q.L., 22 J.
168 cm, 63 kg



Tab. 7: Antrale Motilität im unbeeinflußten Magen:
Quantitative Analyse von 4 Meßperioden bei Patienten mit Ulcus duodeni (prae-op)

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemein-samer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	9,25	3,25	20,50	0,29	22,00	3,00	18,50	0,68	31,25
	SEM±	2,10	0,30	0,75	0,05	7,40	0,15	0,40	0,25	5,55
II	$\bar{x}$	2,50	22,00	9,50	0,15	3,25	22,50	13,50	0,14	5,75
	SEM±	0,75	2,20	1,25	0,05	1,40	2,40	1,85	0,07	0,05
III	$\bar{x}$	4,75	2,75	90,00	0,03					
	SEM±	4,75	0,25	17,20	0,03					
I + II	$\bar{x}$									37,00
	SEM±									5,90

Tab. 8: Antrale Motilität nach Placebo-Gabe:
Quantitative Analyse von 4 Meßperioden bei Patienten mit Ulcus duodeni (prae-op)

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemein-samer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	5,75	2,00	20,50	0,17	33,50	2,25	21,50	1,06	39,25
	SEM±	5,75	0,25	1,70	0,17	13,05	0,20	1,20	0,40	8,60
II	$\bar{x}$	2,75	29,00	9,00	0,14	2,25	22,25	21,50	0,05	5,00
	SEM±	1,55	6,50	1,00	0,08	2,25	2,75	4,50	0,05	1,80
III	$\bar{x}$	0,00			0,00					
	SEM±	0,00			0,00					
I + II	$\bar{x}$									44,25
	SEM±									7,80

Tab. 9: Antrale Motilität nach Domperidon-Gabe:
Quantitative Analyse von 4 Meßperioden bei Patienten mit Ulcus duodeni (prae-op)

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemeinsamer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	2,25	2,25	19,50	0,07	18,75	2,50	18,50	0,61	21,00
	SEM±	1,00	0,45	1,25	0,03	9,65	0,15	0,35	0,30	9,90
II	$\bar{x}$	9,75	28,00	14,50	0,40	10,75	32,50	14,50	0,47	20,50
	SEM±	3,85	1,90	1,05	0,15	2,50	1,70	1,25	0,10	2,45
III	$\bar{x}$	4,25	3,50	177,00	0,01					
	SEM±	2,40	1,60	33,00	0,01					
I + II	$\bar{x}$									41,50
	SEM±									8,90

Tab. 10: Antrale Motilität nach Metoclopramid-Gabe:
Quantitative Analyse von 3 Meßperioden bei Patienten mit Ulcus duodeni (prae-op)

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemein-samer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	7,50	3,00	22,50	0,21	21,00	3,50	20,00	0,66	28,50
	SEM±	3,95	0,30	2,20	0,10	5,85	0,20	1,10	0,20	3,65
II	$\bar{x}$	10,00	25,25	21,50	0,28	21,00	33,50	19,50	0,60	31,00
	SEM±	2,45	2,60	1,80	0,10	7,20	2,35	1,75	0,25	5,55
III	$\bar{x}$	23,00	2,50	190,00	0,08					
	SEM±	11,65	0,55	27,40	0,03					
I + II	$\bar{x}$									59,50
	SEM±									8,50

Basaldruck: 17,5 ± 4,0 mmHg.
Diese Werte sind etwas niedriger als die bei Gesunden ermittelten, die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant ($P > 0,05$) (Abb.7 und 8).
Während 37 ± 5,9% der Meßdauer war Aktivität vorhanden (Gesunde: 40 ± 2,75%; $P>0,05$). Typ I trug dazu 31,25 ± 5,55% (Gesunde: 29 ± 4%, $P > 0,05$) (Abb.9), Typ II 6 ± 1% (Gesunde: 11 ± 2%, $P > 0,05$) bei (Abb.10).
Rhythmische Wellen überwogen bei Typ I im Verhältnis 2 : 1 (Gesunde: 5 : 1), bei Typ II im Verhältnis 1,3 : 1 (Gesunde: 2 : 1).
Bei den Typ I-Wellen lagen die Amplituden signifikant über den Mittelwerten der gesunden Probanden (Inr: U.d.: p = 3,25 ± 0,3 mmHg; Gesunde: p = 2,0 ± 0,15 mmHg; $P < 0,001$.
Ir: U.d.: p = 3,0 ± 0,15 mmHg; Gesunde: p = 2,0 ± 0,05 mmHg; $P < 0,001$) (Abb.11). Die Wellen dauerten, wie bei den magengesunden Freiwilligen, 18 bis 20 sec.
Für Typ II ergab sich ebenfalls eine signifikante Änderung der Amplituden, aber in der entgegengesetzten Richtung:
IInr: p = 22,0 ± 2,2 mmHg (Gesunde: 27,75 ± 1,35 mmHg; $P < 0,05$)
IIr: p = 22,5 ± 2,4 mmHg (Gesunde: 30,5 ± 1,5 mmHg; $P < 0,05$)
(Abb.12). Gleichzeitig war eine, allerdings nicht signifikante Verkürzung der Wellendauer zu beobachten:
IInr: t = 9,5o ± 1,25 sec (Gesunde: 12 ± 1 sec; $P > 0,05$);
IIr: t = 13,5 ± 1,85 sec (Gesunde: 15 ± 1 sec; $P > 0,05$).
Bei den Typ III-Wellen fiel kein signifikanter Unterschied auf.

4.2.2. Placebo-Phase (Tab.8)

Auch für das Kollektiv der Patienten mit Ulcus duodeni unterscheiden sich die Werte der Placebo-Phase nicht signifikant von denen der Nullphase.
Die Einzelergebnisse können Tabelle 8 entnommen werden.

4.2.3. Domperidon-Phase (Tab. 9 und Abb.16)

Alle 4 Patienten, die Domperidon erhielten, zeigten deutliche antrale Motilität.
Im Mittel setzte die Wirkung nach 10,5 ± 3,5 min ein (Gesunde: 3,0 ± 0,9; $P > 0,05$) und hielt 27,5 ± 6,0 min an (Gesunde: 28,0 ± 5,0; $P > 0,05$).
Sowohl der durchschnittliche Minuten-Motilitätsindex (224 ± 29) wie der durchschnittliche kumulative Motilitätsindex (7227 ± 1975) lassen eine signifikante Aktivitätssteigerung gegenüber der Nullphase erkennen ($P < 0,01$ bzw. $< 0,05$) (Abb. 7 und 8).
Die Veränderungen der Einzelparameter gleichen denen beim Kollektiv I. Signifikant sind die Abnahme des nicht rhythmischen Anteils der Typ I-Wellen ($P < 0,05$) (Abb.9), die Zunahme des Anteils der Typ II-Wellen ($P < 0,01$) (Abb.10) und die Steigerung des Mitteldrucks der nicht rhythmischen ($P < 0,05$) wie der rhythmischen Typ II-Wellen ($P < 0,01$) (Abb.12).

Die Gegenüberstellung der Domperidon-Phasen bei Gesunden und bei Patienten mit Ulcus duodeni zeigt die gleichen Unterschiede, die schon bei den Nullphasen zu sehen waren (Abb.7 bis 12):

Motilitätsindex bei Patienten niedriger ($P > 0,05$);
Anteil und Amplitude der Typ I-Wellen bei Patienten höher ($P > 0,05$ bzw. $< 0,01$);
Anteil und Amplitude der Typ II-Wellen bei Patienten niedriger ($P > 0,05$ bzw. $< 0,01$);
geringere Rhythmisierung.

4.2.4. Metoclopramid-Phase (Tab. 10 und Abb.17)

Metoclopramid, das bei 3 von 4 untersuchten Patienten eine Wirkung erzielte, die nach 3,75 ± 1,5 min einsetzte und 26,0 ± 4,5 min andauerte, unterscheidet sich nicht signifikant von Domperidon.
Entsprechend läßt sich auch der Vergleich zur Nullphase wie bei Domperidon beschreiben (Abb.7 bis 12):

Steigerung des Minuten-Motilitätsindexes ($P < 0,05$) und des kumulativen Motilitätsindexes ($P < 0,05$), Zunahme des Anteiles der Typ II-Wellen ($P < 0,01$) bei Steigerung des Mitteldrucks ($P < 0,05$), Rhythmisierung.
Auch die gleichzeitige Betrachtung der Metoclopramid-Phasen bei Gesunden und bei Patienten mit Ulcus duodeni führt zu einem den Domperidon-Phasen ähnlichen Bild. Signifikant sind hier für Typ I der höhere Anteil ($P < 0,01$) und die größeren Amplituden ($P < 0,05$), für Typ II die niedrigere Frequenz ($P < 0,05$) und die kleineren Amplituden ($P < 0,01$) bei den Patienten mit Ulcus duodeni.

4.3. Antrale Motilität nach "Selektivproximaler Vagotomie mit Pyloroplastik" (Abb.18)

4.3.1. Nullphase (Tab.11 und Abb.19)

Keiner der 8 Patienten zeigte 13 Tage nach "Selektivproximaler Vagotomie mit Pyloroplastik" nennenswerte antrale Motilität: der mittlere Minuten-Motilitätsindex war $5,5 \pm 3,0$. Gegenüber der prae-operativen Untersuchung ist das eine hochsignifikante Abnahme ($P < 0,001$) (Abb.20).
Der Basaldruck blieb mit 17 ± 1 mmHg unverändert.
Die noch erhalten gebliebene Restaktivität kam fast ausschließlich durch nicht rhythmische Typ I-Wellen zustande. Nur noch bei 2 der 8 Patienten wurden rhythmische Typ I-Wellen beobachtet, deren Anteil ($P < 0,01$), Mitteldruck ($P < 0,05$) und Frequenz ($P < 0,01$) gegenüber der prae-operativen Nullphase stark abgenommen hatten. Nicht rhythmische Typ II-Wellen traten nur noch bei einem einzigen Patienten auf, auch hier unter Reduktion von Anteil ($P < 0,001$) und Frequenz ($P < 0,01$). Rhythmische Typ II-Wellen und Typ III-Wellen fehlten völlig.

4.3.2. Placebo-Phase (Tab.12)

Durch NaCl-Injektion ist auch bei dieser Gruppe die antrale Motilität nicht zu beeinflussen:
mittlerer Minuten-Motilitätsindex: $5,5 \pm 2,0$ ($P > 0,05$);
Basaldruck: $20,0 \pm 2,5$ mmHg ($P > 0,05$).

Abb. 18a: Motilitätsindizes von 4 Patienten mit U. duodeni / post-op (Domperidon)

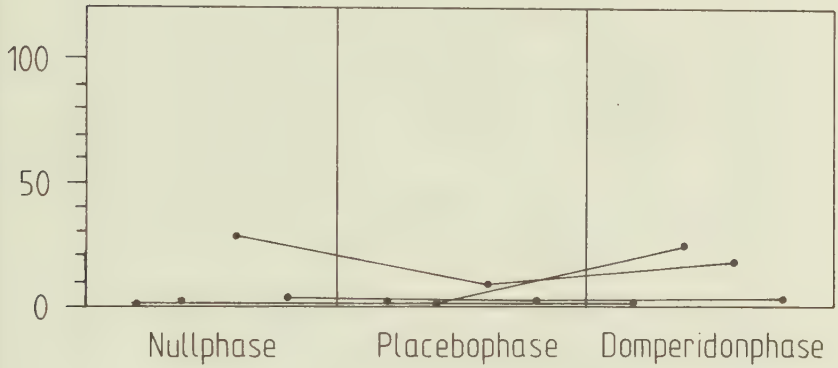
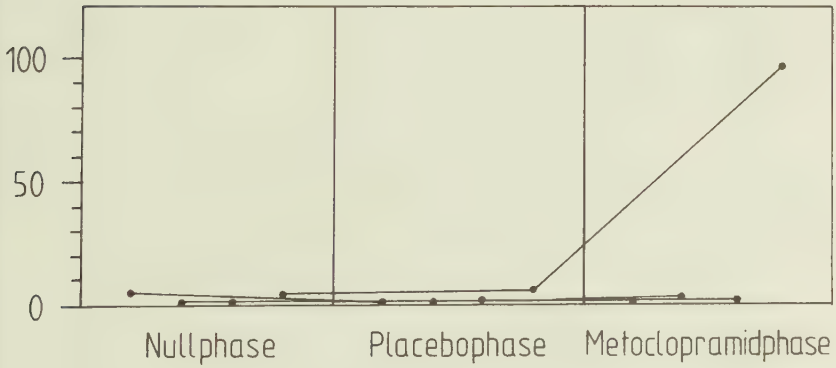


Abb. 18b: Motilitätsindizes von 4 Patienten mit U. duodeni / post-op (Metoclopramid)



Tab. 11: Antrale Motilität im unbeeinflußten Magen:
Quantitative Analyse von 8 Meßperioden bei Patienten mit Ulcus duodeni (post-op)

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemeinsamer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	5,25	2,75	21,50	0,15	1,50	1,50	21,00	0,05	6,75
	SEM±	2,90	0,25	1,30	0,07	0,95	0,20	2,25	0,03	2,85
II	$\bar{x}$	0,05	15,50	6,00	<0,01	0,00			0,00	0,05
	SEM±	*	*	*	*	0,00			0,00	*
III	$\bar{x}$	0,00			0,00					
	SEM±	0,00			0,00					
I + II	$\bar{x}$									6,80
	SEM±									2,85

*nur eine Welle aufgetreten

Tab. 12: Antrale Motilität nach Placebo-Gabe:
Quantitative Analyse von 3 Meßperioden bei Patienten mit Ulcus duodeni (post-op)

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemein-samer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	9,50	2,00	19,00	0,30	0,00			0,00	9,50
	SEM±	2,75	0,45	1,45	0,07	0,00			0,00	2,75
II	$\bar{x}$	0,00			0,00	0,00			0,00	0,00
	SEM±	0,00			0,00	0,00			0,00	0,00
III	$\bar{x}$	0,00			0,00					
	SEM±	0,00			0,00					
I + II	$\bar{x}$									9,50
	SEM±									2,75

Tab. 13: Antrale Motilität nach Domperidon-Gabe:
Quantitative Analyse von 4 Meßperioden bei Patienten mit Ulcus duodeni (post-op)

Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemeinsamer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	9,00	2,50	19,50	0,27	0,00			0,00	9,00
	SEM±	3,95	0,25	0,90	0,12	0,00			0,00	3,95
II	$\bar{x}$	0,75	22,50	9,00	0,04	0,00			0,00	0,75
	SEM±	0,75	3,30	2,25	0,04	0,00			0,00	0,75
III	$\bar{x}$	0,00			0,00					
	SEM±	0,00			0,00					
I + II	$\bar{x}$									9,75
	SEM±									4,25

Tab. 14: Antrale Motilität nach Metoclopramid-Gabe:
Quantitative Analyse von 4 Meßperioden bei Patienten mit Ulcus duodeni (post-op)

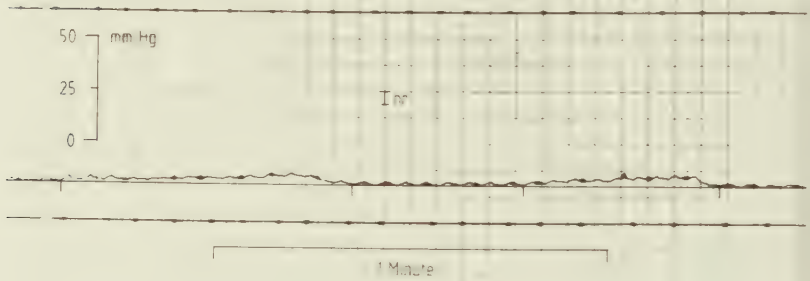
Wellen-typ	statistische Parameter	nicht rhythmisch				rhythmisch				gemein-samer Anteil (%)
		Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	Anteil an Meßperiode (%)	Druck p (mmHg)	Dauer t (sec)	Frequenz F (min^{-1})	
I	$\bar{x}$	3,00	3,50	21,00	0,09	9,00	5,25	20,50	0,26	12,00
	SEM±	1,40	0,80	1,85	0,05	9,00	0,50	1,00	0,26	10,30
II	$\bar{x}$	2,25	22,50	11,00	0,06	0,25	22,25	3,50	0,03	2,50
	SEM±	2,25	3,00	3,55	0,06	0,25	1,25	1,20	0,03	2,50
III	$\bar{x}$	1,00	1,75	88,00	<0,01					
	SEM±	*	*	*	*					
I + II	$\bar{x}$									14,50
	SEM±									12,50

*nur eine Welle aufgetreten

Abb. 19: Ulcus duodeni-Pat., post-op
Nullphase

13.12.76

P.L., 63 J.
167 cm, 59 kg

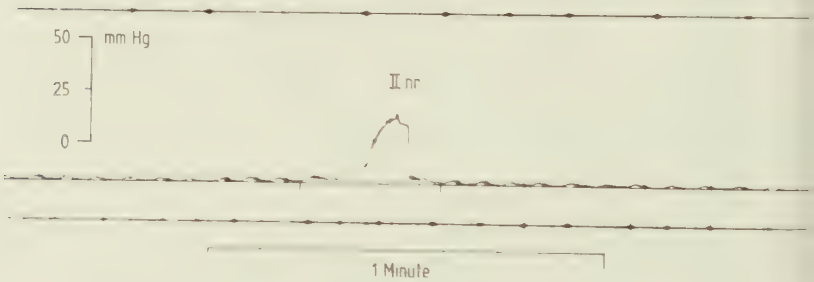


145

Abb. 21: Ulcus duodeni-Pat., post-op
Domperidon-Phase

6.12.76

M.P., 23 J.
167 cm, 54 kg



205

Abb. 22: Ulcus duodeni-Pat., post-op
Metoclopramid-Phase

30.1.77

Q.L., 22 J.
167 cm, 59 kg

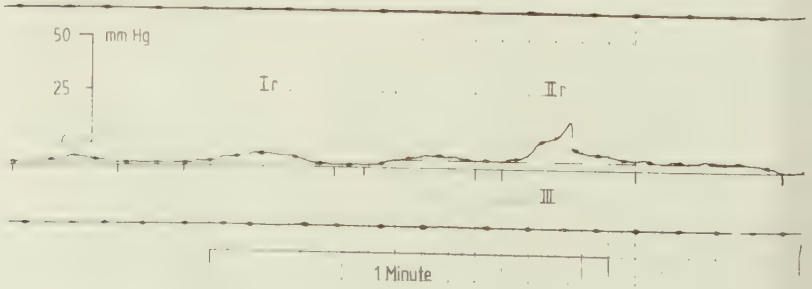
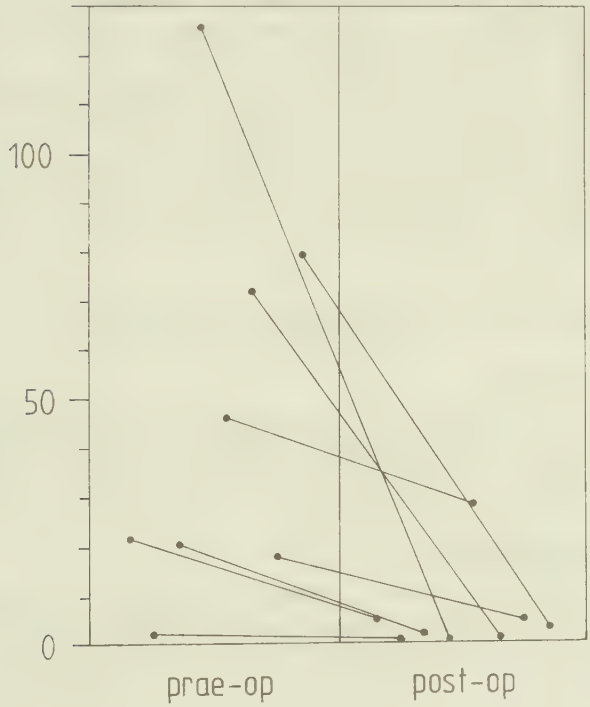


Abb. 20: Motilitätsindizes von 8 Patienten mit U. duodeni (Nullphase)



4.3.3. Domperidon-Phase (Tab.13 und Abb.21)

Bei 3 Patienten führte die Gabe von Domperidon zu keinerlei Änderung der antralen Motilität.
Beim 4. Patienten vermehrten sich in dieser Phase die nicht rhythmischen Typ I-Wellen (Anteil in der Nullphase: 5%; Domperidon-Phase: 13%). Außerdem zeigten sich erstmals nicht rhythmische Typ II-Wellen (Anteil: 3%). Der Minuten-Motilitätsindex stieg dadurch von 2 auf 24.

4.3.4. Metoclopramid-Phase (Tab.14 und Abb.22)

Auch Metoclopramid war bei 3 Patienten nicht in der Lage, die antrale Motilität zu steigern. Sie zeigten in dieser Phase nur Wellen vom Typ I nicht rhythmisch.
Der 4. Patient jedoch entwickelte erstmals rhythmische Aktivität (Typ Ir: Anteil = 36%, p = 5 mmHg, t = 21 sec; Typ II r: Anteil = 0,8%, p =22,25 mmHg, t = 3,5 sec) und steigerte seinen Anteil an nicht rhythmischen Typ II-Wellen von 0,5 auf 9%. Er erreichte dadurch einen Minuten-Motilitätsindex von 96.

4.4. Verträglichkeit und Nebenwirkungen (Tab.15)

4.4.1. Domperidon

Während der insgesamt 18 Untersuchungen mit Domperidon äußerte 1 Proband das Gefühl erhöhter Müdigkeit. Andere subjektive Beschwerden wurden nicht bemerkt.

4.4.2. Metoclopramid

Müdigkeit berichteten auch 4 Versuchspersonen während der 18 Messungen mit Metoclopramid. Zusätzlich kam es in 9 Fällen zu einer als unangenehm erlebten motorischen Unruhe.

Tab. 15: Verträglichkeit und Nebenwirkungen

	Probanden	Müdigkeit	motorische Unruhe
Domperidon	18	1	0
etoclopramid	18	4	9

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

5.1. Antrale Motilität bei unbeeinflußtem Magen

5.1.1. Magengesunde Probanden

Während 9 von 20 Meßperioden war nennenswerte antrale Motilität nachzuweisen. Das stimmt gut mit den Ergebnissen von SMITH und CODE (90), SCHMID und HINTZ (87) und CLASSEN et al (17) überein, die bei 8 von 12, 14 von 39 bzw. 19 von 27 Messungen relevante Aktivität fanden.
Ein Vergleich der Einzelparameter mit der grundlegenden Arbeit von HIGHTOWER und CODE (43) spricht für die gute Reproduzierbarkeit der Methode: die Werte für die Wellendauer und den Anteil der einzelnen Wellen an der Meßperiode sind annähernd gleich. Es bestätigt sich aber auch die im Abschnitt 2.3.3. gemachte Einschränkung: mit der Ballonmethode können keine absoluten Drucke gemessen werden, da zu viele Materialfaktoren (z.B. Compliance des Ballons) das Ergebnis beeinflussen. Dementsprechend finden sich bei den 3 verglichenen Arbeiten (33,43,90) hinsichtlich des Mitteldrucks der Typ II-Wellen sehr große Schwankungen. SMITH und CODE (90) beschreiben einen höheren Anteil der Typ II-Wellen als wir. Möglicherweise führte der von ihnen verwendete, relativ große Ballon (Durchmesser 3,5 cm) bereits zu einer deutlichen Stimulation durch Dehnungsreize (s.auch Abschnitt 2.3.3.). Dafür sprechen auch die Ergebnisse von SCHMID und HINTZ (87) bzw. WAGNER und SCHMID (104), die mit Miniaturballons Typ II-Wellen in der gleichen Häufigkeit fanden wie wir.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß antrale Motilität im gesunden, unbeeinflußten Magen nicht dauernd vorhanden ist. Während der aktiven Phasen treten vorwiegend Typ I-Wellen auf, die nach allgemeiner Interpretation keine Entleerungsfunktion besitzen (s.Abschnitt 2.3.2.).

5.1.2. Patienten mit Ulcera duodeni

Frühere Arbeiten berichteten in der Mehrzahl, daß das Duodenalulcus mit gesteigerter Peristaltik des Magens einhergeht - Ergebnisse, die allerdings nicht statistisch gesichert waren (BRAUCH F., 1937; KREUZFUCHS S., 1912; ONODERA N., 1931; REITTER C., 1929; SCHWARZ G., 1911; zitiert nach 87). In der neueren Literatur hingegen überwiegt die Meinung, daß die Magenmotilität des Ulcus duodeni-Kranken von der des Gesunden nicht wesentlich abweicht (BACHRACH W.H. und MASON J., 1952; GEORGES J.D., 1958; ROWLANDS E.N. und FRIEDLÄNDER P.H., 1952; SMITH H.W. und TEXTER E.L., 1957; zitiert nach 87).
Das war auch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, die damit die Aussage der von SCHMID und HINTZ (87) ebenfalls mittels kleiner Ballonsonden durchgeführten Untersuchungen an 39 Probanden und 21 Patienten mit Ulcera duodeni bestätigen konnte.
Auch röntgenologisch konnten LILJEDAHL et al (70) hinsichtlich Motilität und Entleerung des Kontrastmittels keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachten.
Eine Zusammenstellung von szintigraphischen Messungen der Magenentleerung weist ebenfalls in diese Richtung: GEORGE (35), COBB et al (18), BUCKLER (10) sowie HOWLETT et al (49) konnten keinen Unterschied der Entleerungszeit nachweisen.
GRIFFITH et al (37) ebenso wie FORDTRAN und WALSH (32) fanden bei Ulcus duodeni-Kranken schnellere, HEADING et al (42) dagegen langsamere Halbwertszeiten als bei Gesunden.

5.1.3. Patienten nach "Selektiv proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik"

Unsere Ergebnisse zeigen eine hochsignifikante Abnahme der Antrummotilität zwei Wochen nach "Selektiv proximaler Vagotomie".

Bei einem Vergleich scheint das im Widerspruch zu einem Teil der Literatur zu stehen. Die postoperative Motilität und Entleerung wurden in diesen Studien mit folgenden

Methoden untersucht:

1. Röntgenmethoden
2. Intubationsmethoden
3. Isotopenmethoden
4. Messung der myoelektrischen oder mechanischen Aktivität.

Im folgenden sollen die wichtigsten Arbeiten auf ihre Relevanz analysiert werden.

3.1. Röntgenmethoden

Diese Techniken beruhen auf Gabe von Bariumbrei oder einer Mischung aus solider Nahrung und Barium. Beides erlaubt keine quantitative Erfassung des Entleerungsprozesses und spiegelt zum größten Teil das Verhalten flüssiger Substanzen wieder, da sich Barium teilweise von der festen Nahrung ablöst und den Magen mit der flüssigen Phase verläßt (38).
AMDRUP und JENSEN (4), AMDRUP und GRIFFITH (3) sowie LIAVÅG et al (69) fanden mit diesen Methoden in ihrem Patientengut bei Nachuntersuchungen 6 - 8 Wochen nach "Selektiv proximaler Vagotomie" normale Motilität und Entleerung. Studien die 3 - 4 Wochen nach "Selektiv proximaler Vagotomie" bei Hunden durchgeführt wurden - KLEMPA et al (66), MIKKELSEN et al (75), BONÉ et al (6) - führten zu gleichen Ergebnissen.

3.2. Intubationsmethoden

Hier haben wir es mit der sogenannten GEORGE - Technik (34) zu tun, mit der auf Grund der intragastralen Verdünnung von nicht absorbierbarem Farbstoff mehrmals das noch vorhandene Flüssigkeitsvolumen bestimmt werden kann. WILBUR und KELLY (107) stellten dabei bei Hunden (4.Woche post-op),DONOVAN et al (25,26) bei Patienten (12 Wochen post-op) eine schnellere Entleerung als prä-op fest.

3.3. Isotopenmethoden

Das Problem dieser Technik ist der Grad der Ablösung des Isotops von der mit ihm markierten Nahrung.

MEYER et al (74) wiesen nach, daß sich z.B. von einem mit ^{51}Chrom markierten Rührei-Porridge-Gemisch bei Inkubation in Salzsäure und Pepsin entsprechend dem Milieu des Magens nach einer Stunde 9o - 95% des Isotops in der flüssigen Phase fanden. Sichere Aussagen über die Entleerung fester Nahrung können also nur auf Grund solcher Arbeiten gemacht werden, bei deren Technik es nachgewiesenermaßen nur zu einem geringen Übergang des Isotops in die flüssige Phase kommt.
Diese Kriterien erfüllen HEADING et al (41,42), DONOVAN et al (27) und HOWLETT et al (49), die bei Patienten post-op eine gegenüber prä-op signifikant verzögerte Entleerung fester Nahrung fanden.
HOWLETT et al führten nach der ersten Untersuchung (1 Woche post-op) noch eine Kontrolle (4 Wochen post-op) durch, die normale Entleerungszeiten ergab.
Die Studien von HANCOCK et al (Testmahlzeit: Porridge und ^{51}Cr) (4O) und KALBASI et al (Testmahlzeit: Milch und ^{129}CS) (62), die 12 bzw. 4 Wochen post-op eine normale bzw. nur im Stehen beschleunigte Entleerung zeigten, beschreiben nach den oben genannten Kriterien nur das Verhalten der flüssigen Phase.

3.4. Messung der myoelektrischen oder mechanischen Aktivität

STODDARD et al (97) stellten am 5. Tag nach "Selektiv proximaler Vagotomie" bei Patienten eine Häufigkeitsabnahme der Schrittmacherpotentiale von 95,8% prä-op auf 74% bei gleichzeitiger Reduktion des Anteils der Aktionspotentiale von 19,4% auf 11% fest.
Bei Aktionspotentialen aber handelt es sich um die elektrische Aktivität, die mit den Kontraktionen assoziiert ist (63).
STADAAS et al (96) sahen, daß bei Schweinen 45 Min. nach "Selektiv proximaler Vagotomie" die rhythmische

Antrumaktivität signifikant herabgesetzt war (Ballonmethode). Ähnliche Ergebnisse, nämlich desorganisierte Motilität variierender Amplitude bei postprandialen Druckmessungen beschrieben KELLY und KENNEDY (64) für den frühen post-op Zeitraum bei Hunden. 4 Wochen nach "Selektiv proximaler Vagotomie" hingegen hatte bei ihren Messungen die Motilität wieder normale Form und eine Arbeitsleistung (Motilitätsindex) von 58% des prä-op Wertes erreicht. Dagegen registrierten WALKER et al (105) mit Dehnmeßstreifen nach "Selektiv proximaler Vagotomie" bei Hunden unveränderte kontraktile Aktivität.In dieser Arbeit wird allerdings nur der Zeitpunkt der frühesten Messung (2 Wochen post-op), nicht aber der durchschnittliche Abstand vom Operationstag angegeben, so daß eine vergleichende Wertung nicht möglich ist.

3.5. Zusammenfassende Wertung

Auf Grund der beschriebenen Untersuchungen läßt sich folgende Hypothese aufstellen:
Nach "Selektiv proximaler Vagotomie" findet sich in der frühen post-op Phase eine unveränderte oder beschleunigte Entleerungsgeschwindigkeit flüssigen Mageninhaltes.
Die antrale Motilität und die von ihr abhängige Entleerungsgeschwindigkeit fester Nahrung sind zu diesem Zeitpunkt signifikant herabgesetzt.
4 - 8 Wochen post-op bei Patienten, bzw. 2 - 4 Wochen post-op bei Hunden erreichen antrale Motilität und Entleerungsgeschwindigkeit fester Nahrung wieder die prä-op Ausgangswerte.
Die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen ebenfalls eine herabgesetzte antrale Motilität in der frühen post-op Phase.
Eine mögliche Erklärung dafür wäre z.B. das Fehlen des übergeordneten, regulierenden Einflusses der-

jenigen Vagusäste, die zu den proximalen Anteilen des Magens zogen, auf die intramuralen Nervenplexus des Antrums (96).
Die photooptischen Beobachtungen, die TAKEUCHI (98) bei Patienten machen konnte - nach Antrum erhaltender Gastrektomie setzt Koordinierte Motilität erst nach einem Monat ein - weisen ebenfalls in diese Richtung.

5.2. Placebo-Wirkung

JUNGMANN und VENNING (56,57) untersuchten nach Gabe von Bariumbrei bei je einer Gruppe gesunder Probanden (n = 46) und Ulcus-Patienten (n = 40) die Auswirkungen einer in Aussicht gestellten s.c.-Injektion auf die Peristaltik des Magens. Sie fanden in etwa der Hälfte der Fälle eine Reduktion der Wellenamplituden oder sogar ein völliges Sistieren der Peristaltik. Dabei bestand zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied.
In ähnlicher Weise sah bereits CANNON (11), daß Angst bei Katzen die Magenmotilität hemmt.
In einer Vorstudie an einigen Probanden konnte JOHNSON (54) durch Injektionen von 2 ml physiologischer NaCl-Lösung die antrale Motilität für etwa 1 Minute signifikant hemmen.

In unseren Untersuchungen beeinflußte die Injektion von physiologischer NaCl-Lösung die antrale Motilität nicht.

5.3. Metoclopramid-Wirkung

5.3.1. Magengesunde Probanden

Nach Gabe von Metoclopramid zeigten 9 der 10 Versuchspersonen deutliche antrale Motilität.
BANKE (5), CLASSEN et al (17) und JOHNSON (54,55) fanden einen Metoclopramid-Effekt bei 21 von 24, 22 von 27, bzw. 17 von 24 Probanden. Dabei machte JOHNSON die Beobachtung, daß Metoclopramid nur dann wirkte, wenn vorher bereits Motilität vorhanden war. Unser "Metoclopramidversager" hatte tatsächlich so gut wie keine Motilität während der 30 Minuten dauernden Beobachtungszeit vor der Applikation.

Das traf aber auch für 3 weitere Probanden zu, bei denen es nach Metoclopramid-Gabe sehr wohl zu einem eindrucksvollen Motilitätsanstieg kam.

Die von uns ermittelten Werte für Wirkungsbeginn (2,8 ± 0,4 min) und Wirkungsdauer (23,0 ± 3,7 min) stimmen ausgezeichnet mit den in der übrigen Literatur beschriebenen überein, deren Extremwerte bei 2 - 5 Minuten und 10 - 45 Minuten liegen.

Ebenso wie wir sahen auch DURET und ARGUELLO (29) keinen Anstieg des Basaldrucks.

Wir fanden einen Anstieg des Motilitätsindexes um etwa das 4-fache, CLASSEN et al (17) unter ähnlichen Versuchsbedingungen, aber mit Open-tip-Kathetern, um das 2-fache. Der von DURET und ARGUELLO (29) angegebene Anstieg um das 12,3-fache ist nicht vergleichbar, da er nur für die ersten 5 Minuten der Wirkungsdauer ermittelt wurde.

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen fanden die meisten Untersucher einen Anstieg der Frequenz und des Mitteldrucks der Typ II-Wellen (5,17,31,54,104). Das nur von WAGNER und SCHMID (104) beschriebene vermehrte Auftreten von Typ III-Wellen konnten wir nicht beobachten.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Metoclopramid eindeutig die antrale Motilität steigert, daß dieser Effekt aber nicht in allen Fällen eintritt.

5.3.2. Patienten mit Ulcera duodeni

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von STADAAS und AUNE (94) fanden auch wir, daß Metoclopramid bei Ulcus duodeni - Kranken auf die gleiche Weise wirkt wie bei Gesunden. Auch in dieser Gruppe (n = 4) sprach 1 Patient nicht auf Metoclopramid an.

5.3.3. Patienten nach "Selektiv proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik"

2 Wochen nach "Selektiv proximaler Vagotomie" gelang es

nur bei 1 von 4 Patienten durch Metoclopramid Motilitätswerte zu erreichen, die denen der prä-op Ruhephase etwa entsprachen.
Metoclopramid ist also in der gewählten Dosierung (20 mg i.v.) in der Mehrzahl der Fälle zu diesem frühen Zeitpunkt nicht in der Lage, die ungenügende antrale Motilität zu verbessern.
Dafür spricht auch die Arbeit von KENNEDY (65), der eine Woche post-op durch Metoclopramid keine bessere Entleerung flüssiger Nahrung als durch Placebo erzielte.
Eine Erklärung dieser Tatsache wäre mit Hilfe der Hypothesen von JACOBY und BRODIE (51) bzw. THORNER (102) möglich, die annehmen, daß Metoclopramid die antrale Motilität durch Hemmung vorbestehender, inhibitorischer Kreisläufe steigert, oder mit EISNERs (30) Theorie, daß Metoclopramid die glatte Muskulatur im Magen für Acetylcholin sensibilisiert. In beiden Fällen würde die akute Störung des Innervationsgleichgewichtes, die ja in der frühen post-op Phase besteht, die Metoclopramid-Wirkung beeinträchtigen.
Dafür sprechen auch die Messungen von STADAAS und AUNE (95), die 2 - 3 Jahre post-op wieder die bekannte Metoclopramid-Wirkung nachweisen konnten.

5.4. Domperidon-Wirkung

Wir konnten feststellen, daß Domperidon bei Gesunden, bei Patienten mit Ulcera duodeni und bei Patienten nach "Selektiv proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik" zu den gleichen Veränderungen der antralen Motilität führte wie Metoclopramid.
Es bestanden dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Präparaten.
Wir halten auch die Tatsache, daß auf Domperidon 10 von 14, auf Metoclopramid aber 12 von 14 Personen ansprachen, für zufallsbedingt. Die in der Literatur für Metoclopramid genannten stark schwankenden Zahlen (siehe Abschnitt 5.3.1.) bekräftigen diese Ansicht.
Zusätzlich muß berücksichtigt werden, daß bei 3 der 4 "Domperidonversager" in der Null-Phase die höchsten in unserer Arbeit gefundenen Ruhemotilitätswerte gemessen wurden (siehe

Abb.4a und b). In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von CLASSEN et al (17) bemerkenswert, daß bei Probanden mit hoher Ausgangsmotilität nach Metoclopramid eine Motilitätshemmung zu registrieren war.

5.5. Nebenwirkungen

Während der 18 Untersuchungen nach parenteraler Gabe von 16 mg Domperidon äußerte ein Proband das Gefühl erhöhter Müdigkeit.
Nach 9 der insgesamt 18 parenteralen Injektionen von 20 mg Metoclopramid berichteten die Probanden über psychische und motorische Unruhe. Ähnliches konnten auch BANKE (5) WAGNER und SCHMID (104), EISNER (31), STADAAS und AUNE (95) sowie KENNEDY (65) während ihrer Studien beobachten.
Wir waren in keinem Fall gezwungen, eine Messung abzubrechen.

Das Gefühl erhöhter Müdigkeit, das auch nach Metoclopramid mehrfach geäußert wurde, führen wir zum Teil auf die Versuchsbedingungen zurück (langes Liegen in einem warmen, ruhigen Raum).

5.6. Wertung

Zusammenfassend unterstützt unsere Untersuchung die Hypothese, daß Domperidon und Metoclopramid bezüglich der antralen Motilität die gleiche Wirkung und vermutlich auch der gleiche Wirkungsmechanismus zuzuschreiben ist.
In der frühen post-op Phase nach "Selektiv proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik" scheinen aber beide Präparate in der gewählten Dosierung nicht in der Lage zu sein, die antrale Motilität wesentlich zu steigern.
Für Metoclopramid konnte in vielen Studien nachgewiesen werden, daß die Steigerung der Magenmotorik in einer beschleunigten Entleerung von flüssiger und fester Nahrung resultiert (14, 15,29,47,48,51-55,58,61,78). Die beschleunigte Entleerung wird

neben dem zentralen Angriffpunkt als Ursache für die antiemetische Wirkung und die Beeinflussung von Retentionssymptomen angesehen. Eine antiemetische Wirkung über den selben zentralen Angriffspunkt wurde für Domperidon bereits nachgewiesen (8).
Die nun in unserer Arbeit gezeigte Steigerung der antralen Motilität spricht für die Möglichkeit, durch Domperidon Retentionssymptome günstig zu beeinflussen. Eine erste Studie konnte bereits die signifikant schnellere Flüssigkeitsentleerung nach Domperidon zeigen (7). Zusätzliche Messungen der Entleerung fester Nahrung unter Domperidon könnten diese Interpretation unterstützen.

6. Zusammenfassung

6.1. Aufgabe und Versuchsanordnung

Die Wirkung von Domperidon und Metoclopramid auf die Antrummotilität wurde bei 10 gesunden Versuchspersonen und bei 8 Ulcus duodeni-Patienten durch Messung der intraluminalen Druckschwankungen im Antrum (elektromanometrische Messung mit Miniaturballons) untersucht. Bei den Patienten wurde die Messung 2 Wochen nach "Selektiv proximaler Vagotomie mit form- und funktionsgerechter Pyloroplastik" wiederholt.

6.2. Ergebnisse

Domperidon und Metoclopramid bewirkten bei den gesunden Versuchspersonen und den Ulcus duodeni-Patienten (prä-op) eine signifikante Steigerung der Antrumaktivität.
Die beiden Substanzen unterschieden sich dabei nicht in ihrer Wirkung. Im einzelnen war dieser Aktivitätsanstieg auf eine Erhöhung des prozentualen Anteils der Typ II-Wellen (Kontraktionen größerer Amplitude) bei gleichzeitigem Anstieg ihres Mitteldruckes zurückzuführen. Die Wellen traten außerdem vermehrt in Gruppen auf (Rhythmisierung).

2 Wochen nach "Selektiv proximaler Vagotomie mit Pyloroplastik" fand sich keine nennenswerte Spontanmotilität im Antrum. Weder Domperidon noch Metoclopramid zeigten zu diesem Zeitpunkt eine Wirkung auf die Antrummotilität.

6.3.Wertung

Domperidon scheint in der Lage zu sein, durch seine günstige Beeinflussung der Magenmotorik gastrointestinale Retentionsbeschwerden zu bessern.

7. Literaturverzeichnis

1) ADLER, H.F., ATKINSON, A.J., IVY, A.C.
A study of the motility of the human colon:
An explanation of dysynergia of the colon,
or of the "unstable colon".
Amer.J.Dig.Dis. 8 (1941), 197

2) ALVAREZ, W.C.
An Introduction to Gastro-Enterology.
(4th ed.) New York: Hoeber 1948, 903.

3) AMDRUP, B.M., GRIFFITH, C.A.
Selective vagotomy of the parietal cell mass.
Ann.Surg. 170 (1969), 207.

4) AMDRUP, E., JENSSEN, H.E.
Selective vagotomy of the parietal cell mass
preserving innervation of the undrained
antrum.
Gastroenterology 59 (1970), 522.

5) BANKE, L.
Clinical study on the effect of metoclopramide
upon motility of the stomach and duodenum.
Gastrointestinal motility, S. 179
Thieme Verlag, Stuttgart 1977.

6) BONÉ, J., BRANDSBORG, O., BRANDSBORG, M.,
MIKKELSEN, K., ERIKSEN, P.O., AMDRUP, E.
Parietal cell vagotomy in dogs.
Digestion 12 (1975), 201.

7) BROEKAERT, A.
Study on the effect of R 33812 (domperidone) on gastric emptying rate.
Janssen Res.Prod.Inform.Serv.No.10045, 1975.

8) BROEKAERT, A.,
Study on the effect of R 33812 (domperidone) and apomorphine on gastric emptying rate.
Janssen Res.Prod.Inform.Serv.No.R 33812/2.

9) BROOKS, F.P., CARR, D.H.
Electrical vagal-induced gastric antral contractions and gastric emptying of a liquid test meal in anaesthetized cats.
J.Physiol. 251 (1975), 14 P

10) BUCKLER, K.G.
Effects of gastric surgery upon gastric emptying in cases of peptic ulceration.
Gut 8 (1967), 137

11) CANNON, W.B.
The movements of the stomach studied by means of the roentgen rays.
Am.J.Physiol. 1 (1898), 359

12) CARLSON, H.C., CODE, C.F., NELSON, R.A.
Motor action of the canine gastroduodenal junction: a cineradiographic, pressure, and electric study.
Am.J.Dig.Dis. 11 (1966), 155

13) CARLSON, G.M., RUDDON, R.W.,HUG, C.C. Jr., BASS, P.
Effects of nicotine on gasttric antral and duodenal contractile activity in the dog.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 172 (1970), 367

14) CHEVROT, L.,ROUX, G. MENARD, J.C.
Métoclopramide et routine radiologique digestive.
Sem.Hop. 41 (1965), 1802

15) CHEVROT, L., MONGES, A., ROUX, G.,LAVIEILLE,J., DOR, P.,MENARD,J.C.
Contribution à l'étude radiocinematographique de la dernière anse iléale sous métoclopramide.
Arch.Mal.Appar.Dig.54 (1965), 968.

16) CHVASTA, T.E., COOKE, A.R.
Secretin: gastric emptying and motor activity.
Proc.Soc.Biol.Med. 142 (1973), 137

17) CLASSEN, M., STÜRZENHOFECKER, P.,RÖSCH, W.
Die Wirkung von Metoclopramid auf die Motilität des Magens bei parenteraler Applikation.
Med.Wel 22 (1971), 1398

18) COBB, J.S., BANK, S., MARKS, J.N., LOUW, J.H.
Gastric emptying after vagotomy and pyloroplasty. Relation to some postoperative sequelae.
Am.J.Dig.Dis. 16 (1971), 207

19) CODE, C.F., CARLSON, H.C.
Motor activity of the stomach.
Handbook of Physiology, Section 6: Alimentary Tract, Vol.IV: Motility, pp 1903 - 1916
Edited by C.F.Code, Am.Phys.Soc., Washington D.C. (1968)

20) CONNELL, A.M., ROWLANDS,E.N.
Wireless telemetering from the digestive tract.
Gut 1 (1960), 266.

21) CONNEL, A.H., TEXTER, A.C., VANTRAPPEN, G. (editorial)
Classification and Interpretation of motility records.
Am.J.Dig. Dis. 10 (1965), 481

22) COOKE, A.R., MOULANG, J.
Control of gastric emptying by amino acids.
Gastroenterology 62 (1972), 528

23) VAN DIJK, B., GODFRIED, W.H.
The effect of i.v.administered domperidone on the intestinal peristalsis in a case of intoxication by barbiturates.
Im Druck

24) DOENICKE, A., HAERTEL, U.
Domperidon in der postoperativen Phase - Klinische Studie.
In Vorbereitung.

25) DONOVAN, I.A., GUNN, I.F., BROWN, A. ALEXANDER-WILLIAMS, J.
Gastric emptying before and after vagotomy and pyloroplasty and vagotomy and antrectomy.
Gut 14 (1973), 824

26) DONOVAN, I.A., CLARKE, R.J., GUNN, I.F. ALEXANDER-WILLIAMS, J.
A comparison of gastric emptying at 3 and 12 months after proximal gastric or selective vagotomy without pyloroplasty.
Br.J.Surg. 61 (1974), 889

27) DONOVAN, T.A.,GRIFFIN, D.W.,HARDING,L.K. ALEXANDER-WILLIAMS, J.
Paradoxical emptying after gastric surgery in man.
Brit.J.Surg. 61 (1974), 916

28) DOZOIS, R.R., KELLY, K.A., CODE, C.F.
Effect of distal antrectomie on gastric emptying of liquids and solids.
Gastroenterology 61 (1971), 675

29) DURET, R.L., ARGUELLO, M.
Elektromanometrische Untersuchungen der Wirkung von Metoclopramid beim Menschen.
Sem.Hop. 45 (1969), 1678

30) EISNER, M.
Gastrointestinal effects of metoclopramide in man. In vitro experiments with human smooth muscle preparations.
Brit.Med.J. 4 (1968), 679

31) EISNER, M.
Effect of metoclopramide on gastrointestinal motility in man. A manometric study.
Am.J.Dig.Dis. 16 (1971), 409

32) FORDTRAN, J.S., WALSH, J.H.
Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating: results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer.
J.Clin.Invest. 52 (1973), 645

33) GARRET, J.M., SUMMERSKILL, W.H.J., CODE C.F.
Antral motility in patients with gastric ulcer.
Am.J.Dig.Dis.11 (1966), 780

34) GEORGE, J.D.
New clinical method for measuring the rate of gastric emptying: The double sampling test meal.
Gut 9 (1968), 237

35) GEORGE, J.D.
Gastric acidity and motility.
Am.J.Dig.Dis.13 (1968), 376

36) GRIFFITH, G.H., OWEN, G.M., SHIELDS, R.
Measurement of rate of gastric emptying using chromium - 51.
Lancet 1 (1966), 1244

37) GRIFFITH, G.H., OWEN, G.M., CAMPBELL, H., SHIELDS, R.
Gastric emptying in health and gastroduodenal disease.
Gastroenterology 54 (1968), 1

38) GÜLLER, R.
Magenentleerung
Zeitschr.f.Gastroent. 15 (1977), 185

39) HAASE, H.J., KAUMEIER, S., SCHWARZ, H., GUNDEL, A., LINDE,O.K., SCHNABELE, E., STRIPF, L.
R 33812 (Domperidon): Offene Studie mit einem neuen Antiemetikum.
Im Druck.

40) HANCOCK, B.D., BOWEN-JONES, E., DIXON, R. TESTA, T., DYMOCK, I.W., COWLEY, D.J.
The effect of posture on the gastric emptying of solid meals in normal subjects and patients after vagotomy.
Br.J.Surg. 61 (1974), 945

41) HEADING, R.C., TOTHILL, P., McLOUGHLIN, G.P., SHEARMAN, D.J.C.
Gastric emptying rate measurement in man: A method for simultaneous study of solid and liquid phases.
Gut 15 (1974), 841

42) HEADING, R.C., TOTHILL, P., McLOUGHLIN, G.P., SHEARMAN, J.C.
Effects of gastric surgery on differential emptying of solid and liquid components of the gastric contents.
Brit.J.Surg. 62 (1975), 659

43) HIGHTOWER, N.C., CODE, C.F.
The quantitative analysis of antral gastric motility records in normal human beings, with a study of the effect of neostigmine.
Proc.Staff Meetings Mayo Clinic 25 (1950), 697.

44) HINSDALE, J., CABOT, R., KOHATSU, S.
The migrating contractile complex of the stomach.
Gastroenterology, 73 (1977), 1069

45) HOELZEL, F.
The relation between the secretory and motor activity in the fasting stomach (man).
Amer.J.Physiol. 73 (1925), 463

46) HOLLE, F., DOENICKE, A., LOEWENECK, H., BAUER, H.
Die nicht resezierende Chirurgie des Gastro-Duodenal-Ulkus.
Münch.med.Wschr. 118 (1976), 777

47) HOWARD, F.A., SHARP, D.S.
Effect of metoclopramide on gastric emptying during labour.
Br.Med.J. 1 (1973), 446

48) HOWARTH, F.H., COCKEL, R., HAWKINS, C.F.
Effect of metoclopramide upon gastric motility and its value in barium progress meals.
Gut 8 (1967), 635

49) HOWLETT, P.J., SHEINER, H.J., BARBER, D.C. WARD, A.S., PEREZ-AVILA, C.A., DUTHIE, H.L.
Gastric emptying in control subjects and patients with duodenal ulcer before and after vagotomy.
Gut 17 (1976), 542

50) HUNT, J.N., KNOX, M.T.
Control of gastric emptying.
Am.J.Dig.Dis. 13 (1968), 372

51) JACOBY, H.I., BRODIE, D.A.
Gastrointestinal action of metoclopramide.
Gastroenterology 52 (1967), 676

52) JAMES, W.B., HUME, R.
Action of metoclopramide on gastric emptying and small bowel transit time.
Gut 9 (1968), 203

53) JOHNSON, A.G.
The effect of metoclopramide on gastro-duodenal and gallbladder contractions.
Gut 12 (1971), 158

54) JOHNSON, A.G.
The action of metoclopramide on human gastroduodenal motility.
Gut 12 (1971), 421

55) JOHNSON, A.G.
Gastroduodenal motilitiy and synchronisation.
Postgraduate Medical Journal 49, Suppl.4 (1973), 29.

56) JUNGMANN, H., VENNING, P.
Radiological observations of stomach changes accompanying the threat of an injection, and further data on the normal variation of peristaltic rate.
Brit.J.Radiology 26 (1953), 93

57) JUNGMANN, H., VENNING, P.
Radiological observations of stomach changes accompanying threat of injection in a sample of peptic ulcer patients.
Psychosom.Med. 17 (1955), 57

58) JUSTIN-BESANÇON, L., GRIVAUX, M., WATTEZ, E.
L'épouvre au métoclopramide en radiologie digestive.
Bull.Soc.Med.Hop.114 (1964), 721

59) JUSTIN-BESANÇON, L., LAVILLE, C.
Action anti-émétique du métoclopramide vis-à-vis de l'apomorphine et de l'hydergine.
C.R.Soc.Biol. 158 (1964), 723

60) JUSTIN-BESANÇON, L.,LAVILLE, C.
Action du métoclopramide sur le système nerveux autonome.
C.R.Soc.Biol. 158 (1964), 1016

61) JUSTIN-BESANÇON, L., LAVILLE, C., THOMINET, M.
Le métoclopramide et ses homologues. Introduction à leur étude biologique.
C.R.Acad.Sci. 258 (1964), 4384

62) KALBASI, H., HUDSON, F.R., HERRING, A., MOSS, S., GLASS, H.I., SPENCER, J.
Gastric emptying following vagotomy and antrectomy and proximal gastric vagotomy.
Gut 16 (1975), 509

63) KELLY, K.A., CODE, C.F.,ELVEBACK, L.R.
Patterns of canine gastric electrical activity.
Am.J.Physiol. 217 (1969), 461

64) KELLY, M., KENNEDY, T.,
Motility changes in the antrum after proximal gastric vagotomy.
Br.J.Surg. 62 (1975), 215

65) KENNEDY, T.
Metoclopramide in the vagotomized stomach.
Part I: In man.
Postgrad.Med.J. (July Suppl.1973), 81

66) KLEMPA, I., HOLLE, F. , BRÜCKNER, E.,WELSCH, K.H.
The effect of selective proximal vagotomy and pyloroplasty on gastric secretion and motility in the dog.
Arch.Surg. 103 (1971), 710

67) LADURON, P.,
Homovanillic acid determination in rat brain.
Janssen Res.Prod.Inform.Serv.Nr. R 33812/5, 1975

68) LAVILLE, C.
Effets du métoclopramide sur le système nerveux central.
Path.et Biol. 12 (1964), 723

69) LIAVÅG, J., ROLAND, M, BROCH, A.
Gastric function after selective vagotomy of the parietal cells.
Acta chir.Scand. 138 (1972), 493

70) LILJEDAHL, S.O., MATTSON, O., PERNOW, B., WALLENSTEIN, S.
Cineroentgenographic studies of gastrointestinal motility in healthy subjects and in patients with gastric or duodenal ulcer.
Acta chir.scand. 117 (1959), 206

71) LIND, J.F., DUTHIE, H.L., SCHLEGEL, J.F., CODE, C.F.
Motility of the gastric fundus.
Am.J.Physiol. 201 (1961), 197

72) MALMEJAC, J., LAVILLE, C.
Effets cardiovasculaires du métoclopramide.
Path.Biol.12 (1964), 1074

73) MARTINSON, J., MURÉN, A.
Excitatory and inhibitory effects of vagus stimulation on gastric motility in the cat.
Acta Physiol.Scand. 57 (1963), 309

74) MEYER, J.H., MacGREGOR, I.L., GÜLLER, R. MARTIN, P., CAVALIERI, R.
^{99}m Tc-Tagged chicken liver as a marker of solid food in the human stomach.
Am.J.Dig.Dis. 21 (1976), 296

75) MIKKELSEN, K., ERIKSEN, P.O., BONÉ, J.
Gastric motility and emptying following parietal cell vagotomy and selective gastric vagotomy.
Acta radiol.Diag. 17 (1976), 714

76) NIEMEGEERS, C.J.E.
Acute oral and intravenous toxicity of R 33812 (domperidone) in mice, rats, guinea-pigs and dogs.
Janssen Res.Prod.Inform.Serv.Nr. 10168, 1975

77) NIEMEGEERS, C.J.E., WAUQUIER, A., DESMEDT L.K.C., LENAERTS, F.H.
The "in vivo" pharmacology of R 33812 (domperidone) in mice, rats and dogs.
Janssen Res.Prod.Inform.Serv.Nr. 10169, 1975

78) NIMMO, J., HEADING, R.C., TOTHILL, P., PRESCOTT, L.F.
Pharmacological modification of gastric emptying: effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption.
Brit.Med.J. 1 (1973), 587

79) VAN NUETEN, J.M.
Study on the effects of R 33812 (domperidone) on isolated smooth muscle and cardiac tissues.
Janssen Res.Prod.Inform.Serv.Nr. 10171, 1975

80) QUIGLEY, J.P., WERLE, J., LIGON, E.W., READ, M.R., RADZOW, K.H., MESCHAN, I.
The influence of fats on the motor activity of the pyloric sphincter region and the process of gastric evacuation studied by the balloon-water manometer and by the optical manometer-fluoroscopic technics.
Am.J.Physiol. 134 (1941), 132

81) RASSECH, A.B., SPIEGELBERG, V.
Zum Wirkungsspektrum von Metoclopramid.
Med.Welt 21 (1970), 1567

82) REINKE, D.A., ROSENBAUM, A.H., BENNETT, D.R.
Patterns of dog gastrointestinal contractile activity monitored in vivo with extraluminal force transducers.
Am.J.Dig.Dis. 12 (1967), 113

83) RHODES, J., GOODALL, P., APSIMON, H.T.
Mechanics of gastroduodenal emptying.
Gut 7 (1966), 515

84) RITCHIE, J.A., ARDRAN,G.M., TRUELOVE, S.C.
Motor activity of the sigmoid colon of humans. A combined study by intraluminal pressure recording and cineradiography.
Gastroenterology 43 (1962), 642

85) ROBINSON, O.P.W.
Metoclopramide - side effects and safety.
Postgraduate Medical Journal 49, Suppl.4 (1973), 77

86) SCHLEGEL, J.F., COBURN, W.M., CODE, C.F.
Gastric emptying of solid and compliant spheres in dogs (abstr.).
Physiologist 9 (1966), 283

87) SCHMID, E., HINTZ, G.
Über die Magenmotilität des Kranken mit U.duodeni
Z.Gastroenterologie, 9 (1971), 367

88) SHEPERD, J.K., DIAMANT, N.E.
Mecholyltest: comparison of ballon kymography and intraluminal pressure measurement.
Gastroenterology 63 (1972), 557

89) SMITH, A.W.M., CODE, C.F., SCHLEGEL, J.F.
Simultaneous cineradiographic and kymographic studies of human gastric antral motility.
J.Appl.Physiol. 11 (1957), 12

90) SMITH, A.W.M., CODE, C.F.
The effect of an ordinary and of an excessively fatty breakfast on human gastric antral motility.
Gastroenterology 35 (1958), 398

91) SNOECKS, L., et al.
The cardiovascular effects of intravenous injections of R 33812 (domperidone) in closed chest anaesthetized dogs.
Janssen Res.Prod.Inform.Serv.Nr. 10170, 1975

92) SPIESS, W.
Prüfung der postoperativen antiemetischen Wirkung von Domperidon i.v. nach Kürettagen.
Janssen Res.Prod.Inform.Serv., Section 10, 1976

93) STADAAS, J.O.
Intragastric pressure/volume relationship before and after proximal gastric vagotomy.
Scand.J.Gastroent.10 (1975), 129

94) STADAAS, J., AUNE, S.
The effect of metoclopramide (Primperan^{R}) on gastric motility before and after vagotomy in man.
Scand.J.Gastroent. 6 (1971), 17

95) STADAAS, J.O., AUNE, S.
Clinical Trial of Metoclopramide on postvagotomy gastric stasis.
Arch.Surg.104 (1972), 684

96) STADAAS, J., AUNE, S., HAFFNER, J.F.W.
Effect of proximal gastric vagotomy on intragastric pressure and adaptation in pigs.
Scand.J.Gastroent. 5 (1974), 479

97) STODDARD, C.J. WATERFALL, W.E., BROWN, B.H. DUTHIE, H.L.
The effects of varying the extent of the vagotomy on the myoelectrical and motor activity of the stomach.
Gut 14 (1973), 657

98) TAKEUCHI, M.
Photo-optical observation on gastric motility after antrum preserving gastrectomy.
Jap.J.Smooth Muscle Res. 11 (1975), 109

99) TEMPLETON, R.D., LAWSON, H.
Studies in the motor activity of the large intestine.
Amer.J.Physiol. 96 (1931), 667

100) THOMAS, J.E.
Gastric inhibition caused by amino acids in the small intestine.
Am.J.Physiol. 135 (1942), 609

101) THOMAS, J.E.
Mechanism and regulation of gastric emptying.
Physiol.Rev. 37 (1957), 453

102) THORNER, M.O.
Dopamine is an important neurotransmitter in the autonomic nervous system.
Lancet 1 (1975), 662.

103) VANTRAPPEN, G., HELLEMANS, J., VANDENBROUCKE, J.
A method for the analysis of intestinal motility records.
Am.J.Dig.Dis. 10 (1965), 449.

104) WAGNER, Th., SCHMID , E.
Über die Wirkung von oral appliziertem Metoclopramid auf die Motilität des menschlichen Magens.
Z.Gastroenterol. 7 (1969), 373.

105) WALKER, G.D., STEWART, J.J., BASS, P.
The effect of parietal cell and truncal vagotomy on gastric and duodenal contractile activity of the unanaesthetized dog.
Ann.Surg. 179 (1974), 853

106) WEISBRODT, N.W., WILEY, J.N., OVERHOLT, B.F., BASS, P.
A relation between gastroduodenal muscle contractions and gastric emptying.
Gut 10 (1969), 543

107) WILBUR, B.G., KELLY, A.K.
Effect of proximal gastric, complete gastric and truncal vagotomy on canine gastric electric activity, motility and emptying.
Ann.Surg. 178 (1973), 295

108) WITZEL, K.
Extrapyramidal-motorische Störungen bei Kindern als Nebenwirkung der Therapie mit Neuroleptika und dem neuen Antiemetikum Metoclopramid.
Arch.Kinderheilk. 177 (1968), 277

109) WITZEL, K.
Paspertin (Metoclopramid) als Ursache des dyston-hyperkinetischen Syndroms bei Kindern.
Mschr.Kinderheilk. 120 (1972), 61

Lebenslauf

Am 5. Februar 1951 wurde ich, Thomas Engel, als Sohn des Lungenfacharztes Dr. Rainer Engel und seiner Ehefrau Gabriele, geb. Rottler, in Straubing geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die St.Josefs Volksschule, Straubing und ab 1961 den humanistischen Zweig des Johannes-Turmair-Gymnasiums, an dem ich im Juni 1970 das Abitur ablegte.

Mit dem Wintersemester 1970/71 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München, an der ich am 1. Oktober 1971 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 10. April 1973 die ärztliche Vorprüfung und nach 6 klinischen Semestern am 3. August 1976 die ärztliche Prüfung bestand.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich von Januar bis April 1977 an der Chirurgischen Abteilung der Privatklinik Josefinum, München, von Juni bis September 1977 an der I. Inneren Abteilung der Krankenanstalt des 3.Ordens, München, und schließlich von November 1977 bis Februar 1978 an der Medizinischen Poliklinik der Universität München ab. Am 2. März 1978 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Zur Zeit arbeite ich als Arzt in der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

Seit Mai 1977 bin ich mit meiner Frau Marianne, geb. Bierhals, verheiratet.